UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1969 N° 158

GROSSESSE ET ANTIBIOCHIMIOTHÉRAPIE DE LA TUBERCULOSE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1969

PAR

JACQUES WAGNER

Membres du Jury .....

MM. DELAUDE	*Président*
JAHIER, MIGUERES, DOUSTE-BLAZY	*Assesseurs*
LE TALLEC	*Suppléant*

BAYONNE
IMPRIMERIE PORCHÉ
22, Rue Bourgneuf, 22

1969

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1969 N° 158

GROSSESSE ET ANTIBIOCHIMIOTHÉRAPIE DE LA TUBERCULOSE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1969

PAR

JACQUES WAGNER

Membres du Jury .....

MM. DELAUDE		*Président*
JAHIER MIGUERES DOUSTE-BLAZY		*Assesseurs*
LE TALLEC		*Suppléant*

BAYONNE
IMPRIMERIE PORCHÉ
22, Rue Bourgneuf, 22

1969

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen ..... Monsieur LAZORTHES
Premier Assesseur ..... Monsieur BREUILLAUD
Deuxième Assesseur ..... Monsieur MONNIER
Doyens Honoraires ..... MM. GORCE, CALVET, BRUSTIER
Professeurs Honoraires ..... MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS.

SECTION MÉDECINE

Clinique médicale et cardiologique	MM. MERIEL
Clinique médicale Sud	GADRAT
Clinique chirurgicale	LAGROT
Clinique chirurgicale et gynécologique	FABRE Pierre
Clinique chirurgicale et du cancer	GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	PASQUIE
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	RIEUNAU
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	ENJALBERT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX
Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ
Clinique des maladies infectieuses	ANDRIEU
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL
Clinique médicale de la première enfance	BARDIER
Clinique de neuro-chirurgie	LAZORTHES
Clinique neurologique et psychiatrique	GERAUD
Clinique obstétricale	PONTONNIER
Clinique odonto-stomatologique	CADENAT
Clinique ophtalmologique	N.
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale	CALVET
Clinique de pneumo-phtisiologie	DELAUDE
Clinique rhumatologique	RUFFIE René
Accouchement et obstétricie sociale	JAHIER
Anatomie	N.
Anatomie appliquée	POULHES
Anatomie pathologique	FABRE Jacques
Bactériologie et virologie	Mme ENJALBERT
Biophysique médicale A	MM. AUVERGNAT
Biophysique médicale B	BRU
Chimie biologique	VALDIGUIE Paul
Electro-radiologie	MARQUES
Embryologie générale	BROUSSY Jean
Hématologie	RUFFIE Jacques
Histologie	BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DARNAUD
Hygiène et médecine sociale	MONNIER
Immunologie	DUCOS
Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES
Pathologie chirurgicale	DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Pathologie médicale	RIBAUT
Physiologie	LAPORTE Yves
Physiologie appliquée et pharmacologie	BAISSET
Sémiologie et clinique médicale	LAPORTE Jacques
Thérapeutique	DARDENNE

UNIV. LEIDEN BIBL.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie pathologique	BOUISSOU
Biochimie médicale	DOUSTE BLAZY
Histologie et embryologie	PLANEL
Maladies infectieuses	ARMENGAUD
Oto-rhino-laryngologie	CLAUX
Pathologie médicale	BOULARD
Physiologie	MONTASTRUC
Physiologie	BESSOU
Physique médicale	COMMANAY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	BASTIDE
Anesthésiologie	LARENG
Biochimie médicale	VALDIGUIE Pierre
Chirurgie générale	GEDEON
Chirurgie générale	SARRAZIN
Electro-radiologie	PONS
Histologie et embryologie	GUILHEM
Ophtalmologie	DEODATI
Pneumo-phtisiologie	MIGUERES

MAITRES DE CONFÉRENCE AGRÉGÉS

Anatomie pathologique	M. FABRE Jean
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG
Carcinologie	MM. ESTRADE
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	ESCHAPASSE
Electro-radiologie	ROULLEAU
Médecine générale et thérapeutique	BES
Médecine générale et thérapeutique	BOLLINELLI
Médecine générale et thérapeutique	SUC
Pathologie expérimentale	GLEIZES
Pédiatrie	DALOUS
Pédiatrie	REGNIER
Neuro-chirurgie	ESPAGNO Jacques
Médecine générale	ARLET Jacques

A G R É G É S

Médecine générale	CALAZEL
Médecine générale	RASCOL
Médecine générale	LE TALLEC
Médecine générale	RIBET
Chirurgie générale	FICAT
Chirurgie générale	GAUBERT
Dermato et syphiligraphie	DUPRE
Hydrologie	DENARD
Médecine légale	GREZES-RUEFF
Neurologie et psychiatrie	GAYRAL
Obstétrique	ESPAGNO Guy
Ophtalmologie	BEC

AGRÉGÉS LIBRES

Chirurgie générale	SOUQUET
Pathologie chirurgicale	DIEULAFE

SECTION PHARMACIE

Botanique et cryptogamie	Mme	DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique		PITET
Chimie analytique, toxicologie et hygiène industrielle		BOURBON
Chimie pharmaceutique	MM.	BLANC
Microbiologie		BREUILLAUD
Pharmacie chimique et pharmacodynamie		CAUJOLLE
Pharmacie galénique et matière médicale		STANISLAS
Physiologie, zoologie et parasitologie pharmaceutique		ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie	M.	COUTURIER
Sciences naturelles	Mme	CAUJOLLE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Chimie organique	BERTRAND
Toxicologie	BROUSSY Georges
Zoologie	GAYREL

MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Botanique	Mme	LASCOMBES

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal	M. ROCHE

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(délibération en date du 12 mai 1891)

A MES PARENTS.

En témoignage de toute ma reconnaissance et avec ma profonde affection. C'est à eux que je dois d'avoir pu mener à bien mes études dans les meilleures conditions.

A MA FEMME ET A MES ENFANTS.

Avec tout mon amour et toute ma tendresse.

A MES FRERES.

A MES BEAUX-PARENTS.

A MES BELLES-SŒURS ET A MON BEAU-FRERE.

A MES ONCLES ET TANTES.

A TOUTE MA FAMILLE

A L'ABBE B. ABADIE.

A MES AMIS ET COMPAGNONS DE MONTAGNE.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE.

Monsieur le Professeur DELAUDE,

Professeur de Clinique de Pneumophtisiologie.

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail, qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde gratitude.

A NOS JUGES.

Monsieur le Professeur JAHIER,

Professeur d'accouchement et d'obstétricie sociale.

Il nous a accueilli avec beaucoup de bienveillance, nous l'en remercions vivement.

Monsieur le Professeur MIGUERES,

Professeur de Pneumo Phtisiologie.

Il nous a fait le grand honneur d'accepter de juger ce travail. Nous l'assurons de toute notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur DOUSTE-BLAZY,

Professeur de biochimie Médicale.

Il a bien voulu faire partie de ce Jury. Qu'il veuille trouver ici l'assurance de notre profond respect.

Monsieur le Professeur LE TALLEC,

Professeur agrégé de Médecine Générale.

Nous lui savons gré de juger ce travail.

AUX MEDECINS ET CHIRURGIENS DU CENTRE HOSPITALIER DE TARBES

Ils ont guidé nos premiers pas dans la pratique de notre profession.

Et tout particulièrement

AU DOCTEUR JEAN POGGIOLI.

Il nous a fait découvrir la Pneumophtisiologie. J'ai pu au long de deux années apprécier sa compétence et bénéficier de ses profondes qualités pédagogiques. Qu'il trouve ici l'expression de notre admiration et de toute notre reconnaissance.

A tous ceux qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail.

Avec nos plus chaleureux remerciements.

« L'avenir n'est pas à l'avortement artificiel, ni à l'hystérectomie de l' Utérus gravide, ni à un autre moyen de stérilisation continue ou temporaire de la femme tuberculeuse, mais à la phtisiothérapie, pendant la grossesse et dans les suites de couche. »

(MENGE — au début du siècle.)

Il suffit de rappeler le vieil adage médical :

« Jeune fille, pas de mariage, épouse, pas de grossesse, mère pas d'allaitement », pour mesurer le chemin parcouru dans le traitement de la tuberculose et son pronostic chez la femme enceinte. Et pourtant on le disait encore naguère !...

Maintenant fort de ses armes, le médecin perd peu de son optimisme, lors de l'interférence d'une grossesse dans le cours d'une maladie tuberculeuse. C'est tout juste si, prudent, il renforce le traitement autant en prévision d'une éventuelle flambée de la maladie que pour compenser la carence d'une surveillance radiologique rendue nécessairement moins fréquente. Si cette sérénité est justifiée quant à l'évolution de la tuberculose maternelle, elle l'est peut-être moins si l'on considère l'avenir de cet enfant menacé dans son développement par l'irruption massive et artificielle de molécules chimiques étrangères déjà toxiques pour l'adulte.

Bienheureux encore si, comme c'est trop souvent le cas, la maman n'a pas subi une ou deux séries de tomographies parfois quelques radioscopies, la gestation étant en cours, mais encore ignorée. A quoi bon rappeler la triste histoire de la Thalidomide, sinon pour souligner qu'à l'opposé, d'autres produits peuvent ne donner que des troubles infracliniques ou en nombre insuffisant pour pouvoir être décelés statistiquement. Cela nécessiterait des séries géantes difficilement réalisables. Nous sommes d'autant plus conscients de cette difficulté que, si l'on arrivait à établir la réalité d'un effet tératogène de la chimiothérapie antituberculeuse, comment pourrait-on l'attribuer plus spécialement à l'un ou à l'autre des antibiotiques le malade ayant reçu par ailleurs divers traitements symptomatiques aussi variés que nombreux ? (et bien souvent une forte irradiation). Mais n'est-ce pas en ajoutant modestement séries après séries que l'on cernera de plus près la vérité ?

L'objet de notre travail est de rapporter notre série après avoir envisagé produit par produit, successivement, la toxicité, la pathogénie de cette toxicité, la traversée placentaire, l'expérimentation animale de l'effet tératogène et les données tirées de la littérature.

L'étude de la toxicité du produit chez l'adulte nous paraît intéressante, permettant ainsi de déterminer les appareils et organes les plus sensibles à la drogue. Ainsi la Streptomycine exerçant sa toxicité essentiellement sur la VIII[e] paire, il va de soi qu'en cas d'atteinte de l'audition chez l'enfant on évoquera en premier lieu sa responsabilité sans aller bien entendu jusqu'à l'affirmer.

L'intérêt d'une étude approfondie de la pathogénie de cette toxicité en découle. Elle ouvre la voie à tout un champ d'investigations aux fins de déterminer l'étiologie d'une tare congénitale. Par exemple si l'isoniazide exerce sa toxicité chez l'adulte par le biais d'une avitaminose, il paraît logique de rechercher cette avitaminose chez l'enfant né taré d'une mère ayant reçu ce produit durant la grossesse. Il va sans dire qu'il serait dangereux de conclure hâtivement dans ce domaine sur la foi de tels arguments !

La traversée placentaire sans laquelle il ne peut y avoir mise en contact du produit et de l'embryon est, bien que cela donne des résultats parfois dissemblables, assez facile à étudier, que ce soit par dosages faits chez l'animal ou, lors de l'accouchement, par dosages dans le sang du cordon ombilical.

L'expertise du pouvoir tératogène se heurte à un certain nombre de difficultés. Le pharmacologue doit tenir compte du grand nombre de facteurs entrant en jeu dans l'expérimentation, facteurs qui multiplient les causes d'erreurs.

Les erreurs sont liées

a) au terrain d'expérimentation : le produit sera tératogène pour certaines espèces et non pour d'autres. Au sein de la même espèce, l'expérimentation hésitera dans le choix d'une femelle gestante, d'un œuf, ou tout simplement de cellules isolées.

b) au produit expérimenté : l'effet variera suivant les doses, la durée d'expérimentation, etc...

c) aux résultats qu'il faudra encore interpréter.

Et, une fois la conclusion tirée, pourra-t-on extrapoler dans un sens ou dans l'autre sans arrière pensées ?... Entre autres exemples la vitamine A est tératogène à fortes doses chez beaucoup d'animaux alors qu'elle n'a jamais pu être incriminée chez l'homme.

Malgré ces réserves les experts sont actuellement d'accord sur le protocole d'expérimentation à suivre offrant le maximum de garanties :

a) Il faut utiliser plusieurs espèces animales et avec suffisamment d'animaux.

b) Sacrifier des animaux à divers stades de la gestation et à la naissance en laissant les autres en vie pour en observer le développement.

c) Etudier différentes doses, etc...

Il nous faut regretter que la plupart des drogues antituberculeuses n'aient pas été soumises à ce protocole d'expérimentation.

Quant aux données tirées de la littérature, elles perdent beaucoup de leur intérêt du fait du manque de schéma directeur commun, ce qui les rend très difficilement exploitables.

CHAPITRE PREMIER

L'ISONIAZIDE

I — GÉNÉRALITÉS

HISTORIQUE :

Bien que synthétisée dès 1911 par MEYER et NALLY, l'hydrazone de l'acide isonicotinique ne fut introduit en thérapeutique qu'en 1952.

Ce sont d'une part les travaux de CHORINE (1945) sur l'activité antituberculeuse de l'acide nicotinique et de l'amide correspondante et d'autre part, les études de DOMAGK (1946) sur les propriétés tuberculostatiques des hydrazides qui ouvrirent la voie aux recherches décisives.

Au cours de l'été 1950, GRUNBERG et SCHNITZER, SELIKOFF et ROBITZEK démontrèrent l'activité tuberculostatique de l'isoniazide.

PHARMACOLOGIE :

L'étude de la concentration sanguine montre un passage rapide et un taux égal de l'isoniazide, quelle que soit la voie d'introduction. Ainsi P. BOURGEOIS et ses collaborateurs administrant 4 mg/kg d'isoniazide notent un clocher de concentration élevée (2 à 2,5 Y/ml) dès la première heure. Le clocher diminue ensuite progressivement avec persistance à la huitième heure d'un taux sanguin de 0,2 à 0,48. La diffusion du produit est rapide dans les différents liquides biologiques et dans les tissus.

ELMENDORF (1952), DESPREZ (1961) montrèrent l'élimination dans les urines des 24 heures de la plus grande partie de l'I.N.H. sous forme inactivée.

L'inactivation de l'isoniazide peut se faire par transformation en hydrazone, en acide isonicotinique ou encore en I.N.H. acétylé, l'acétylation étant la voie préférentielle.

II — TOLÉRANCE ET TOXICITÉ

Bien qu'étant un des médicaments les mieux supportés parmi ceux employés dans la lutte contre la tuberculose, l'I.N.H. peut donner lieu à un certain nombre d'effets secondaires tant lors de son utilisation à doses thérapeutiques qu'à fortiori, lors d'intoxication massive.

TOXICITÉ CHRONIQUE :

Certes des troubles digestifs à type d'anorexie ou de nausée se voient. De rares accidents cutanéo-muqueux ont pu être décrits ainsi que quelques accès fébriles. Plus réccmment de nombreuses publications ont évoqué la possibilité de troubles endocriniens, la plupart du temps sans arguments formels. Mais incontestablement ce chapitre est dominé par la neurotoxicité tant par la fréquence que par l'importance des troubles que l'isoniazide peut induire.

Nous verrons plus loin les diverses interprétations physiopathogéniques que l'on peut donner à l'heure actuelle à ces accidents, accidents qui pourraient toucher les cellules nerveuses foetales d'autant plus fragiles qu'elles sont plus jeunes. Chez l'adulte, comme cela a été signalé depuis longtemps, l'isoniazide est, à doses faibles, plus toxique chez des sujets prédisposés souffrant de troubles psychiques ou d'intoxication éthylique qu'elle ne l'est à doses fortes chez des sujets à système nerveux intact.

a) **Complications Psychiatriques.**

Nous pourrons assister à des complications psychiatriques pour lesquelles nous garderons l'excellente classification de M. POROT. A des manifestations discrètes de la série hypomaniaque faites d'euphorie, de laisser aller avec diminution de l'auto-contrôle peuvent s'ajouter des troubles de type maniaque ou maniaco-dépressif heureusement plus rares. Là, l'euphorie devient agitation psychomotrice et domine le tableau. Souvent l'aspect est atypique évoquant parfois une schizophrénie aiguë ou bien un syndrome de KORSAKOFF. La dépression accompagne souvent l'agitation et peut conduire le malade à des tentatives d'autolyse. Plus rarement encore, on est en face de troubles graves de type confuso-onirique avec agitation motrice incoordonnée suivis au décours d'amnésie complète. Exceptionnellement aux doses thérapeutiques on peut voir de véritables crises comitiales. Là encore le plus souvent il s'agit plutôt d'une sensibilisation chez un sujet où la tare était latente. Plus banalement on a mentionné la grande fréquence de troubles plus anodins tels que céphalées, insomnies, troubles de la libido, léger état d'excitation. Il semble qu'un état stuporeux ou une tentative de suicide peuvent révéler brutalement l'intolérance médicamenteuse.

Ces troubles, comme tous les autres induits par l'isoniazide, régressent dès l'arrêt du traitement.

b) **Complications neurologiques.**

On peut constater aussi des atteintes neurologiques ; les neuropathies périphériques en constituent l'essentiel.

Il s'agit de névrites où les quatre membres sont touchés avec une prédominance distale « en chaussettes et en gants ». Elles apparaissent électivement vers la huitième semaine de traitement. Les troubles sensitifs sont les premiers en date pouvant à eux seuls résumer le tableau clinique, il s'agit en règle générale d'une hypoesthésie douloureuse succédant à des dysesthésies : engourdissements, fourmillements, causalgies plus marqués la nuit que le jour et finissant par être permanents. Peu à peu peuvent s'y ajouter des myalgies et des crampes. Bien qu'au second plan et bien plus tard, se produisant seulement dans les cas où le traitement n'aura pas été arrêté, on peut rencontrer des troubles moteurs avec diminution de la force segmentaire et enfin des atrophies musculaires. Les troubles des réflexes se borneront le plus souvent à une aréflexie tendineuse.

Parfois, au lieu de ces spectaculaires atteintes, ou s'y greffant, apparaissent des troubles vasomoteurs réalisant au maximum de véritables acrodynies (BROUET).

On a décrit encore des syndromes épaule-main souvent bilatéraux survenant après une atteinte neuromusculaire rhizomélique comme la périarthrite scapulo humérale.

L'évolution de ces névrites est favorable mais très lente si l'on prend soin d'adjoindre de la vitamine B 6 et de la nicotinamide ou si, au besoin, l'on arrête le traitement.

TOXICITÉ AIGUE

L'intoxication aiguë par l'isoniazide se voit lors de l'absorption massive d'isoniazide, la plupart du temps dans un but d'autolyse.

En plus d'un coma, plus ou moins profond d'ailleurs, survenant dans les heures suivant l'ingestion, pourront se voir des manifestations convulsives. Fréquentes, secondairement ou d'emblée généralisées, ces crises peuvent être remplacées par de simples myoclonies. Les phénomènes cloniques se projettent parfois sur un fond d'hypertonie musculaire, le malade mettant les membres supérieurs en flexion et les membres inférieurs en extension. L'agitation est parfois intense. On a signalé (SIPRIJA et HOLMES 1963) des hyperglycémies allant jusqu'à 3 ou 4 grammes par litre.

Sur le plan électroencéphalographique, les observations déjà publiées permettent de dessiner un profil fait « d'anomalies paroxystiques, bouffées théta amples et aiguës, ondes lentes à front raide, généralisées, bilatérales, synchrones le plus souvent observées d'emblée ou au décours de l'évolution et dont la régression plus ou moins lente est en retard sur la guérison clinique ». (MELLERIO 1967.)

Dans le traitement, en plus de l'alcalinisation du malade et de l'adjonction de vitamines B 6 et PP, il faudra lutter contre les troubles végétatifs en prévoyant une éventuelle apnée et en évitant l'encombrement bronchique.

III — PHYSIOPATHOGÉNIE DE LA NEUROTOXICITÉ

Pour l'appréciation théorique du risque tératogène d'une substance chimique à usage thérapeutique, il faut attacher une grande importance aux mécanismes biologiques d'action et à la physiopathogénie des troubles que le médicament peut donner. Une drogue intervenant sur le métabolisme intime des cellules d'un adulte peut, à plus forte raison, être nocive pour celles du foetus.

Si l'étude de l'action de l'isoniazide sur le bacille de Koch ne semble pas pouvoir nous amener à des conclusions intéressantes, il paraît préférable de s'attacher à analyser les raisons de la neurotoxicité du produit.

Il est aisé d'accuser au premier chef les produits de dégradation de l'isoniazide et l'on n'y manqua pas. Le plus coupable paraissait être l'ammoniaque libéré par la formation d'acide nicotinique. On connaît sa toxicité nerveuse et, de plus, l'on montra que l'adjonction d'acide glutamique au traitement prévenait les crises convulsives induites par l'isoniazide. Comme l'a montré GUILLERMAND (1963) cet argument perd toute valeur du fait de la non spécificité de l'épreuve thérapeutique.

En 1953, CHARONNAT évoqua plutôt la responsabilité des hydrazones que donne l'isoniazide en se combinant avec des produits à fonction cétone tels que l'acide pyruvique. Pensant alors que les convulsions provenaient de la carence en acide pyruvique que cette combinaison entraînait, il proposa de les prévenir en donnant simultanément de cet acide. L'expérience sembla confirmer l'hypothèse mais l'acide pyruvique est un corps polyvalent et l'argument ne paraît pas plus probant que pour l'acide glutamique (GUILLERMAND).

ISONIAZIDE ET VITAMINE PP

En 1954, WOOD montra que l'isoniazide administrée aux Bantous était capable de révéler une pellagre qui était latente. La séméiologie est typique associant des troubles digestifs dus à une inflammation chronique des muqueuses digestives (stomatite, gastrite hypochlorémique, entérite avec diarrhée) avec des troubles neuropsychiatriques faits de troubles

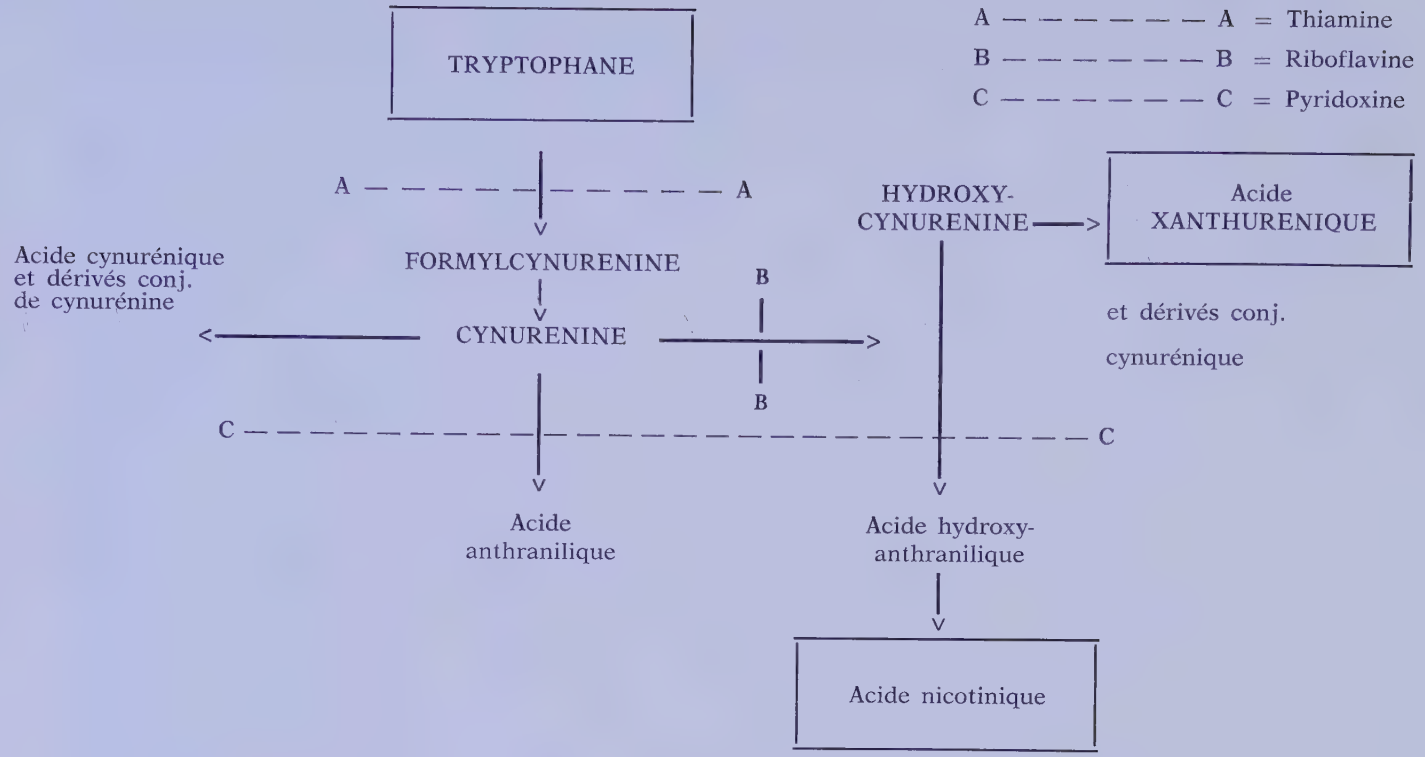
mentaux (état dépressif, épisodes confusionnels, délires, hallucinations) et des dysesthésies douloureuses avec troubles vasomoteurs des extrémités. Il s'y ajoute fréquemment une dermite très érythémateuse touchant toutes surfaces exposées à l'air et surtout à la lumière (Erythème solaire). A première vue, il semble donc que l'isoniazide soit capable d'induire ou d'aggraver une hypovitaminose PP qui pourrait alors être rendue responsable des troubles neuropsychiatriques observés lors de l'utilisation thérapeutique du produit. COSTA (1952), BALZER (1960), BUCHER (1961) montraient successivement que la nicotinamide donnée à fortes doses prévenait les complications nerveuses dues au traitement. Pourtant, depuis les travaux de BIEHL et VILTER (1956) le rôle de l'anicotinose fut mésestimé au profit quasi exclusif de l'avitaminose B 6. Ce fut le mérite de BROUET, MARCHE et MODAI en 1963 de redonner sa place à la carence en vitamine PP. Ils montrèrent qu'au cours de l'administration d'Isoniazide et de Trécator la nicotinamidémie baisse et cela spécialement chez les sujets présentant des accidents thérapeutiques. Parallèlement, connaissant l'effet hydrazide de l'isoniazide donné à fortes doses, BUCHEL, DEBAY, TANGUY et Jeanne LEVY (1959) proposèrent de l'employer pour sensibiliser les rongeurs à la crise audiogène. Grâce à ce test on a pu constater que la pyridoxine administrée préalablement ou simultanément n'empêchait pas la crise convulsive, elle ne la supprime qu'injectée trente minutes après l'hydrazide convulsivant. Les expériences de DENAY, MARCHE et LAMOTTE (1963) confirmèrent ce fait et démontrèrent l'efficacité de l'amide nicotinique, administrée avant, avec ou après l'isoniazide. Ces résultats furent retrouvés par BALZER, HOLTZ et PALM ainsi que par BUCHEL et Jeanne LEVY. Ces divers faits semblent donc donner au moins une part de responsabilité à l'avitaminose PP.

Sous forme d'amide, l'acide nicotinique est un constituant des deux codéhydrogénases (Coenzyme I et II). Là il intervient dans la synthèse des nucléotides pyridiniques, son rôle étant de transporter l'hydrogène : « C'est l'élément fonctionnel indispensable au cours des processus d'oxydo réduction. » La biosynthèse de l'acide nicotinique se fait à partir du tryptophane et nécessite la présence de vitamines du groupe B (Thiamine, Riboflavine, pyridoxine) cf. tableau I.

Il semblerait que l'isoniazide soit capable d'agir compétitivement avec la nicotinamide au niveau des systèmes enzymatiques (ZATMAN et Collaborateurs), et puisse remplacer le facteur vitaminique dans un D.P.N. qui perd alors sa fonction biologique de réducteur.

ISONIAZIDE ET VITAMINE B 6

Le rôle convulsivant de la carence en pyridoxine a été démontré par l'épidémie de convulsions survenue aux U.S.A. en 1954 chez les nourrissons alimentés par un lait artificiel stérilisé lorsqu'on s'aperçut que la pyridoxine avait été détruite par le chauffage à l'autoclave — ZBINGEN (1955), DELLA PIETRA (1959) ont montré qu'à faibles doses la vitamine B 6 protège le rat des accidents nerveux dus à l'isoniazide, tandis qu'à doses élevées elle aggrave les troubles. BIEHL et VITTER en 1956 découvrant une analogie entre les troubles causés par l'isoniazide et ceux induits par la désoxypyridoxine antimétabolite de la vitamine B 6, explorèrent le métabolisme de la pyridoxine chez les malades traités par l'Isoniazide. Ils purent démontrer le déficit en pyridoxine en se servant du test de charge au tryptophane : comme nous l'avons vu plus haut, le tryptophane pour se transformer en acide nicotinique a, entre autres, besoin de vitamine B 6. En cas de déficit de celle-ci la transformation du tryptophane devient incomplète et, l'on observe dans les urines l'apparition d'acide xanthurénique. Ainsi donc les faits semblent donner à l'avitaminose B 6 une part de responsabilité dans les troubles nerveux dus à l'isoniazide.


TRYPTOPHANE
A — — — — — — A = Thiamine
B — — — — — — B = Riboflavine
C — — — — — — C = Pyridoxine
A — — — — — — A
FORMYLCYNURENINE
HYDROXY-CYNURENINE
Acide XANTHURENIQUE
Acide cynurénique et dérivés conj. de cynurénine
CYNURENINE
B
B
et dérivés conj.
cynurénique
C — C
Acide anthranilique
Acide hydroxy-anthranilique
Acide nicotinique

Transformation de tryptoplane en vitamine PP et l'intervention des vitamines du groupe B.

Tirés de Documenta = — GEIGY —

D'emblée une explication vient à l'esprit : la pyridoxine étant nécessaire à l'élaboration de la nicotinamide à partir du tryptophane, elle peut donc être capable de causer une partie des troubles neuropsychiatriques par l'anicotinose qu'elle entraîne ! Ce mécanisme est probable mais les arguments ne manquent pas pour évoquer la possibilité d'un rôle plus direct de cette avitaminose. La pyridoxine sous forme de pyridoxal 5 phosphate entre en jeu dans la synthèse de la sérotonine à partir du tryptophane, intervient dans la formation des catécholamines à partir de la tyrosine et de la phénylalanine, participe au métabolisme de l'acide glutamique permettant la décarboxylation de cet acide en acide gamma Amino butyrique (GABA). Cette substance exerce un effet frénateur sur le système nerveux élevant le seuil réactionnel aux stimulis. La carence de cet acide est considérée par certains comme responsable des accidents convulsifs observés chez les nourrissons et les animaux carencés en pyridoxine.

Nous citerons encore l'opinion de TOWER (1956) qui invoque en plus un défaut de synthèse des lipides qui entrent dans la composition de la myéline, défaut dû à la carence en vitamine B 6 !

Quoiqu'il en soit, la pureté et la constance des résultats expérimentaux chez les muridés tant lors de l'étude de l'effet hydrazide que lors de celle de l'intoxication chronique par l'isoniazide (ROSEN, HARDING, CHARDONNET) semble incriminer bien plus l'anicotinose que la carence en vitamine B 6 dans la genèse des troubles dus à l'isoniazide. Cette anicotinose peut, nous le répétons, être secondaire à l'apyridoxinose.

Il est possible que, d'une manière probablement mineure, la carence en vitamine B 6 puisse intervenir directement en augmentant ces troubles, en particulier en empêchant la formation de GABA.

En résumé l'Isoniazide semble exercer sa toxicité par l'intermédiaire de la carence en pyridoxine et en nicotinamide qu'il entraîne. En outre il paraît être capable d'induire d'autres avitaminoses pouvant elles aussi entraîner des troubles neuropsychiques. Ainsi, par exemple, MEYER en 1956 montra que l'Isoniazide et l'acide P.A.S. étaient défavorables à la correction de l'hypovitaminose B 5 de tuberculeux et MANTHEI a signalé son utilité dans les intoxications aiguës par l'isoniazide. Il semble donc que l'isoniazide soit capable de causer de multiples carences vitaminiques ce qui a pu faire dire de lui qu'il était une « antivitamine ».

PASSAGE DE LA BARRIÈRE PLACENTAIRE

L'Isoniazide paraît diffuser rapidement dans les divers tissus et liquides biologiques, mais arrive-t-il à traverser la barrière placentaire ?

D'une manière générale, les antibiotiques à quelques exceptions près, franchissent assez aisément le placenta. Pour l'Isoniazide, WELLES en 1953, puis BROMBERG, SALZBERG et BRUDERMAN en 1955 établirent ce passage expérimentalement. Ces derniers auteurs, travaillant sur des lapins analysèrent des échantillons de sang du cordon ombilical des nouveau-nés après administration de 100 mg. per os d'Isoniazide à la mère durant le travail. Les auteurs trouvèrent dans le sang de la mère une concentration d'isoniazide de 0 à 1 mg pour 100 ce, alors que dans le sang du cordon, les pourcentages s'étageaient de 0 à 0,66 mg. Il semble donc qu'au moins en fin de grossesse la concentration de l'Isoniazide soit à peu près la même dans le sang du foetus et dans celui de la mère. BROMBERG termine en évoquant une possible toxicité sur le foetus.

Il est certain qu'au vu des propriétés neurotoxiques de l'isoniazide et du fait d'une traversée placentaire aisée on puisse s'attendre théoriquement à une action nocive sur le foetus et cela indépendamment d'une propriété tératogène à proprement parler.

V — EXPÉRIMENTATION ANIMALE

L'INH comme beaucoup de médications d'apparition antérieure à la Thalidomide n'a pas été soumis au protocole d'expérimentation actuellement en vigueur. Seules quelques expériences partielles avec, de ce fait, des résultats difficilement interprétables, ont pu être réalisées.

Le passage du placenta étant par ailleurs établi (BROMBERG) GOTTLIEB et collaborateurs signalaient en 1957 une augmentation de la mortalité intra utérine.

En 1961, DURAISWAMI injectant 0,02 cc d'INH dans le sac vitellin d'œufs de poule au 3e, 4e et 5e jour observe des malformations des membres dans 62 % des cas environ, du bec dans 20 % et des ectopies des viscères dans 5 %, les foetus étant examinés au 11e jour de l'incubation. Le jour d'injection ne semble pas avoir eu une influence significative.

A peu près simultanément, LEVENE faisait les mêmes observations. Plus tard SCHAICH et WOLFART, dans des expériences similaires, aboutissaient aux mêmes résultats. Ils soulignaient dans leurs conclusions l'importance relative des doses sans commune mesure avec celles utilisées en thérapeutique humaine.

En 1962, ZOLCINSKI traitant 20 lapines gravides par l'INH ne trouvait pas de différences significatives avec le groupe témoin en dehors d'anomalies histologiques hépatiques chez 6 des 103 lapereaux pris dans le groupe d'essai.

Récemment en 1967, SZENDE et JUHASZ étudiant l'effet de l'INH sur la fertilité de rats des 2 sexes montrèrent que si l'INH est capable de causer une sévère altération des cellules germinatives de la première génération, il faut attendre la deuxième génération pour observer une stérilité — ce qui pourrait être dû, d'après ces auteurs, à une atteinte génétique. — Les expériences ayant montré l'effet carcinogénétique de l'INH (JUHASZ et Collaborateurs 1957, 1963, 1966, MORI 1960, SCHWAN 1962, etc...) établissent la sensibilité des cellules jeunes et donc, peut être, des cellules embryonnaires à l'égard de ce produit.

En 1951, NELSON et EVANS faisant subir une carence prolongée en pyridoxine à des rates gestantes observèrent des convulsions chez les rats nouveau-nés. MAC GANITY fit les mêmes observations. PINSKY et FRASER (1960) montrèrent que l'inactivation de la vitamine PP chez la souris gestante pouvait donner des malformations de la fissure palatine, de la fissure labiale et des anomalies des membres.

VI — DONNÉES TIRÉES DE LA LITTÉRATURE

A notre connaissance, la première observation d'une femme enceinte traitée par l'isoniazide ayant été publiée, est celle relatée par RAVINA PESTEL et LE JOUBIOUX : Une femme enceinte de 4 mois ayant subi un traitement de 3 mois par 200 mg par jour d'Isoniazide, la grossesse, l'accouchement et le développement de l'enfant furent normaux. Bien entendu, un cas isolé ne permettait aucune conclusion, d'autant moins que la dose absorbée par la malade était bien faible.

En 1956, ABOULKER et MUHRALD publièrent trois observations de tuberculose rénale chez des femmes enceintes traitées par l'Isoniazide. Les doses thérapeutiques étaient plus importantes et les enfants revus respectivement à 14 mois, 14 mois et 8 mois étaient normaux à tous points de vue.

En 1961, MAC DONALD soutient que les enfants nés de mères tuberculeuses présenteraient une proportion excessive de malformations ; sur 61 enfants observés par lui, il aurait relevé 6 malformations (anencéphalie, absence congénitale des reins, malformation cardiaque).

ZOLSINSKI (1962) cite le cas d'une malade traitée en début de grossesse et qui aurait expulsé un foetus mort en début du troisième mois. Le placenta s'était développé tout à fait normalement. Un an plus tard (1963) GOUPIL et BARRAU colligeant une cinquantaine de dossiers de malades enceintes traitées à l'Albarine pendant une période de 4 ans en retinrent 43 qui avaient reçu le traitement pendant le premier trimestre de la grossesse ; ils trouvèrent : 1 enfant porteur d'un angiome de la face, comme sa mère d'ailleurs, l'enfant était décédé secondairement d'une hypertrophie du thymus. Six enfants, nés prématurément dont 2 jumeaux et 37 enfants normaux. Dans cette série, le développement des enfants n'a pas été suivi.

LOVE en 1964, étudia les dossiers de 206 femmes soignées ou surveillées pour tuberculose évolutive ou non et ayant présenté simultanément au moins une grossesse. Sur les 253 grossesses, il y en eut 247 qui arrivèrent à terme — dont 4 morts-nés. Il trouva, sur 173 enfants dont les mères n'avaient pas été traitées 7 cas de malformations : 1 cas d'anencéphalie chez un mort-né, 1 cas d'encéphalopathie légère, 1 cas d'ectopie vésicale (enfant décédé à 3 semaines), 1 cas de maladie fibrokystique (décès à la douzième semaine), 1 cas d'imperforation anale, 1 cas de cloison ventriculaire incomplète et enfin 1 cas de pied bot chez une fille crétine probable. Chez les 74 enfants, dont les mères avaient été traitées, 3 de ces mères n'avaient pas eu d'isoniazide (PAS + Streptomycine), 62 avaient eu de l'Isoniazide avec du PAS, 6 de l'Isoniazide avec de la Streptomycine et 3 de l'Isoniazide, du PAS et de la Streptomycine. Dans ce groupe, il releva 2 malformations : 1 cas de myéloméningocèle et 1 cas d'hypospadias, ces deux dernières après traitement par Isoniazide et acide PAS. — L'auteur en déduit que rien dans sa série ne permet de suspecter un éventuel effet tératogène.

Simultanément E. VARPELA recherchant les dossiers de femmes tuberculeuses traitées ayant accouché dans les maternités d'HELSINKI, en trouva 123 ; chez ces 123 enfants se révélèrent, soit dès la naissance, soit en cours du développement, 12 cas de malformations de types variés. Cette proportion de 9,8 % est presque trois fois plus élevée que dans la série de contrôle : 3,6 %. Il faut souligner 2 faits pour interpréter cette différence : d'une part les mères ont reçu simultanément au moins 2 antibiotiques Acide PAS, Streptomycine et INH dans 8 cas, Acide PAS et INH dans 4 cas, avec fréquemment d'autres traitements non spécifiques. D'autre part 61 des 123 mères ne les reçurent pas durant le premier trimestre de la grossesse, période où l'on sait que le foetus est de beaucoup le plus vulnérable et pourtant la proportion de malformations fut la même. Ainsi, d'après l'auteur, semble-t-il difficile d'accuser spécialement la Chimiothérapie antituberculeuse de l'augmentation de fréquence des malformations chez les enfants nés de mères tuberculeuses traitées. Et si cela était, on ne pourrait attribuer la responsabilité à l'un ou l'autre des antibiotiques. Bien entendu, l'auteur estime sa série d'observations trop restreinte pour pouvoir porter un jugement statistiquement valable.

En 1964, MONNET, KALB, PUJOL signalaient une possible augmentation de fréquence des encéphalopathies et des convulsions (en particulier maladie des spasmes en flexion) chez les enfants nés de mères ayant reçu de l'Isoniazide durant leur grossesse. Les auteurs Lyonnais attiraient l'attention sur la fréquence d'un test de charge au trytophane perturbé évoquant une perturbation du métabolisme de la vitamine B 6.

Deux cas attirèrent l'attention de ces auteurs les conduisant à entreprendre une enquête qui permit de découvrir un autre cas. Puis deux autres cas furent retrouvés de mémoire.

OBSERVATION N° 1 — D. CHANTAL :

Une femme enceinte fut traitée par Rimifon durant les quatre premières semaines de la grossesse, puis avec un tube de Pasiniazide. L'accouchement fut normal ; à partir du troisième mois l'enfant présenta une maladie de spasmes en flexion associée à un grave état de déchéance psychique — L'E.E.G. montrait un tracé de type hyparythmique. Le test de charge au tryptophane était anormal montrant un excès d'élimination.

OBSERVATION N° 2 — D. BERNARD :

La future mère fut traitée par Rimifon, Streptomycine et acide PAS à partir du troisième mois de grossesse. L'accouchement fut normal, l'enfant pesait 2 kg 900 ; revu à l'âge de 20 mois, cet enfant présentait, outre un important retard psychomoteur, une microcéphalie associée à une hypertonie généralisée. L'E.E.G. était normal.

OBSERVATION N° 3 :

Dans ce cas, on administra un traitement par Rimifon plus Streptomicine à partir du cinquième mois de la grossesse. A la naissance l'enfant présenta durant quelques minutes cyanose et stupeur. A 9 mois, on nota un très important retard psychomoteur associé à une microcéphalie et à des convulsions. L'E.E.G. objective un tracé de type hypsarythmique. Le test de charge au tryptophane est normal.

OBSERVATION N° 4 — C. BRIGITTE :

On fait subir à la future mère un traitement par Rimifon durant les trois premiers mois de la grossesse. L'accouchement est normal. Il s'agit d'une encéphalopathie profonde avec manifestations épileptiformes à types de myoclonies. L'E.E.G. montre un tracé d'épilepsie sous corticale généralisée et secondairement normalisée en cours de traitement.

OBSERVATION N° 5 — O JORDIS :

(Il s'agit de l'observation découverte par l'enquête.) On administra un traitement par Rimifon et acide PAS à partir du quatrième mois de la grossesse. L'accouchement est normal. Vu à l'âge de 7 ans, l'enfant présente une hémiphlégie cérébrale avec un développement psychique bon. L'E.E.G. est normal. Le test de charge au tryptophane révèle un certain degré d'hypovitaminose B 6.

L'enquête entreprise porta sur 125 femmes enceintes. A la naissance, sur les 125 enfants il y eut une cardiopathie cyanogène, 2 mort-nés, un mort tôt après la naissance d'anoxie, un enfant atteint de pied-bot. Sur les 125 questionnaires adressés pour étudier le développement de ces enfants, 47 réponses parvinrent, ils ne notèrent que l'observation n° 1 et l'observation n° 5. Sur trente autres malades personnels d'un de ces auteurs, il n'y eut sur les trente enfants qu'une imperforation anale. Il n'y a pas dans cette série d'augmentation de fréquence des malformations. Par contre les auteurs estiment que les quelques encéphalopathies et maladies

convulsivantes qu'ils ont observées pourraient être dues à une avitaminose B 6 causée par l'isoniazide. C'est pour étayer cette hypothèse qu'ils pratiquèrent des tests de charge au tryptophane. Ils terminèrent en recommandant d'ajouter la vitamine B 6 en même temps que l'isoniazide surtout en cas de grossesse.

Au terme de cette étude on peut tenir pour acquis la neurotoxicité à l'isoniazide, chez l'adulte par l'intermédiaire probable d'une avitaminose PP. et B 6. Le passage de la barrière placentaire ne fait aucun doute permettant un éventuel effet tératogène ou toxique. L'expérimentation animale pas plus que les séries publiées ne permettent de trancher. On retiendra en particulier les conclusions de l'étude Lyonnaise.

CHAPITRE II

LA STREPTOMYCINE

I — GÉNÉRALITÉS

HISTORIQUE :

Isolée en 1944 par SCHATZ, BUGIE et WAKSMAN, la Streptomycine est le premier en date des antibiotiques actifs sur le Bacille de KOCH. Extraite d'une actynomycétale, Streptomyces Griseus, elle était l'aboutissement de quatre années de recherches au cours desquelles avaient été découverts plusieurs antibiotiques inutilisables du fait de leur toxicité. Une seule autre espèce du genre Streptomyces semble capable d'élaborer la streptomycine. C'est le streptomyces bikiniensis découvert dans une terre de l'atoll Bikini.

La Streptomycine se présente sous forme de sels : sulfate chlorhydrate ou pantothénate de streptomycine.

On lui préfère parfois la Dihydrostreptomycine obtenue par hydrogénation catalytique de la streptomycine présentée, elle aussi sous forme de sels (sulfate, pantothénate).

CHIMIE :

La streptomycine peut être considérée comme un glucoside dont l'aglycone est une base azotée, la streptidine, dérivée de l'inositol, porteur de groupes guanidiniques et dont la partie osidique est un aminosaccharide, la streptobiosamine. La streptobiosamine est dédoublable en un ose méthylé à fonction Aldéhydique libre, le streptone et en N méthyl de glucosamine. L'hydrogénation à l'origine de la D.H.S. transforme la fonction aldéhydique du streptone en alcool primaire.

PHARMACOLOGIE :

Les propriétés de la streptomycine et de la D.H.S. sont à peu près superposables si on excepte la toxicité.

L'absorption intestinale étant très faible, il faut pour obtenir des concentrations suffisantes dans les tissus et les humeurs recourir à la voie parentérale. Si l'injection intra-veineuse donne un clocher immédiat, il faut l'attendre entre demi-heure à trois heures, en moyenne 1 heure et demie, si on injecte par voie intra-musculaire (MOLITOR LOWI).

La streptomycine diffuse facilement dans le liquide péritonéal et péricardique, moins aisément dans la plèvre. Lorsque les méninges sont saines il ne semble pas qu'elles se laissent traverser, alors qu'en cas d'inflammation ce passage semble avoir lieu. Cette particularité a conduit certains auteurs à proposer le dosage de la streptomycine dans le liquide céphalo rachidien comme test diagnostique dans la méningite tuberculeuse.

MACKANESS et MASCHERPA (1952) ont montré la pénétration de la streptomycine dans les cellules, pénétration bien moins facile que pour l'I.N.H.

L'élimination se fait surtout par les reins, la majeure partie étant éliminée dans les 2 à 4 heures qui suivent l'injection. On en retrouve 5 % dans la bile, 2 % dans l'intestin.

La streptomycine ne paraît pas subir de destruction dans l'organisme.

II — TOLÉRANCE ET TOXICITÉ DE LA STREPTOMYCINE

La purification des produits et l'élimination de l'histamine ont abouti à une nette diminution des signes d'intolérance et à une quasi disparition des accidents rénaux, hépatiques ou tensionnels.

A — TOLÉRANCE

Certes il peut nous être donné d'assister encore à des manifestations d'intolérance de type allergique tant chez les malades que chez ceux qui manipulent les produits ; manifestations faites de troubles cutanés, tels que dermites prurigineuses, dermites de contact, parfois accompagnées d'asthénie, de céphalées, de vertiges plus rarement d'arthralgies ou encore d'accidents asthmatiques. De simples poussées fébriles isolées peuvent se voir. Dans tous les cas, l'Eosinophilie est habituelle.

Soulignons que l'allergie à la Streptomycine ne s'accompagne pas nécessairement d'allergie à la Dihydrostreptomycine.

B — TOXICITÉ

La toxicité est pour nous plus intéressante à étudier.

a) **Toxicité aiguë :**

D'une importance assez minime en clinique, l'expérimentation animale nous montre que le sulfate de Streptomycine se révèle de 1,5 à 1,9 fois plus toxique que le même sel de Dihydrostreptomycine. Une DL 50 faite par voie intra-veineuse provoque chez la moitié des animaux la mort en 5 minutes par asphyxie après l'apparition de coma avec convulsions. Le cœur continue à battre quelques minutes après l'apnée terminale. Les animaux qui survivent ne présentent pas de séquelles et il n'y a pas de mort tardive (MOLITOR 1945).

b) **Toxicité chronique :**

L'ictère ainsi que les complications rénales (albuminurie, cylindrurie) sont devenus exceptionnels. En pratique, seules retiennent l'attention les propriétés neurotoxiques de la Streptomycine. S'il faut rappeler, à titre de curiosité l'observation de A. DUSSERT d'une hémiplégie flasque transitoire déclenchée à trois reprises par l'injection de Streptomycine disparaissant au bout de quelques heures après la première et en quarante-huit heures après la troisième, et citer de rares encéphalopathies (DESPIERRES) pour lesquelles d'ailleurs la responsabilité de la Streptomycine paraît mal établie, seule la toxicité au niveau de la huitième paire paraît devoir être détaillée.

Dès 1944, HINSHAW et FELDMANN notaient des troubles labyrinthiques avec diminution de l'acuité auditive chez des malades soignés par la Streptomycine pendant une longue période.

MOLITOR (1944) dans une étude toxicologique et pharmacologique signalait une diminution de l'acuité auditive et des troubles vestibulaires chez trois des cinq chiens traités pendant vingt jours avec 50 ou 100 mg/kg/jour.

Des travaux complémentaires faits plus tard chez le chat confirmèrent cette neurotoxicité montrant avec la Streptomycine, d'abord des troubles vestibulaires et ensuite des troubles cochléaires. La Cystéinamine a semblé pouvoir prévenir ces troubles chez le lapin (KLUYSKENS).

En 1946, BROWN et HINSHAW rapportaient 5 observations de surdité. Deux ans plus tard Etienne BERNARD dans son premier rapport sur le traitement de la tuberculose par la Streptomycine lors de son introduction en FRANCE rendait compte d'un cas de surdité survenue après trois mois de traitement et de 39 % de troubles vestibulaires chez les malades traités. De nombreuses observations le confirmèrent.

L'apparition de la Dihydrostreptomycine suscita un certain espoir. Mais si l'on vit diminuer considérablement la fréquence des accidents vestibulaires on nota une augmentation du nombre et de l'importance des séquelles auditives.

En 1956 KELLER montra l'action protectrice de l'acide pantothénique sur la cochlée.

MOUNIER-KUHN et collaborateurs (1964) firent le point de la toxicité sur la cochlée en étudiant 25 sujets ayant reçu uniquement du sulfate de streptomycine, 30 sujets traités par du pantothénate de streptomycine, 40 malades par la DHS et enfin 60 qui furent soignés avec la DHS Pantothénique. Ils trouvèrent que le sulfate de streptomycine est moins toxique que la D.H.S. mais le risque, même avec le sulfate de streptomycine, n'est pas nul. L'action de l'acide pantothénique comme protecteur de la cochlée peut également être discutée. Pour la Dihydromycine la différence entre les deux formes n'est pas significative. Par contre la protection donnée par l'acide pantothénique est assez réduite mais existe de façon indiscutable lorsqu'il est associé au sulfate de streptomycine.

En pratique on peut admettre que la streptomycine entraîne surtout une atteinte vestibulaire se traduisant par des vertiges avec démarche titubante, des bourdonnements d'oreille et parfois des nausées et des vomissements. BIGNALL et Collaborateurs (1951) montrèrent que ces troubles survenaient dans un second temps après un déficit isolé de la réponse calorique. Ultérieurement si le traitement est poursuivi, survient l'atteinte cochléaire entraînant la surdité.

Avec la D.H.S. les troubles vestibulaires initiaux sont très rares, une surdité grave irréversible peut donc s'installer sans signes prémonitoires Dans un premier temps on aura une atteinte uniquement décelable par l'examen audiométrique : perte en décibels pour les fréquences aiguës supérieures à la zone conversationnelle et abaissement du seuil auditif inconfortable. Cette atteinte est réversible en principe. Dans un second temps, atteinte de la zone conversationnelle, cette atteinte est précédée ou accompagnée de bourdonnements. Cette surdité, en général bilatérale et symétrique, irréversible, porte surtout sur les sons aigus.

III — LE PASSAGE DE LA BARRIÈRE PLACENTAIRE

Si la Streptomycine diffuse assez facilement l'exemple de la barrière méningée montre que ce n'est pas une règle. Ainsi peut-on se demander ce qu'il en est du passage à travers la barrière placentaire.

Dès 1945, WOLTZ et WILEY, HEILMAN et Collaborateurs établissaient la réalité du passage de la Streptomycine.

En 1950, BERNHARD confirmait ce fait.

S. GRASSET, H. de WATTEVILLE et P. DOSSENA (1951), étudièrent cette traversée chez 30 femmes de 22 à 40 ans à divers stades de la grossesse. Pour cela on leur injecta de 1 à 2 grammes de Streptomycine dans les heures précédant l'accouchement. Les dosages portèrent sur le liquide

amniotique ou le suc embryonnaire dans les cas d'intervention chirurgicale et sur le sang foetal dans les cas d'accouchement à terme. Chez les femmes accouchées à terme le rapport entre le taux moyen de Streptomycine dans le sang maternel et dans le sang du cordon est de 5 à 1.

MOISEEVA dans sa publication « du problème de la perméabilité placentaire pour la streptomycine et son influence sur le foetus » rend compte de son expérimentation portant sur des rates et des lapines : chez la rate en gestation la concentration de la streptomycine est dans les cinq premières heures 2 à 3 fois moins importante dans le sang foetal que dans le sang maternel. Elle devient égale après 6 ou 7 heures au moment de la baisse de la concentration sanguine.

Pour VIERI ALAMANNI si la Streptomycine et Dihydrostreptomycine traversent avec facilité la barrière placentaire, il semblerait que la DHS ait une concentration plus importante et plus courte que la Streptomycine.

Les travaux de RISKAER (1952), CHARLES (1954) allaient dans le même sens et semblaient établir que la Streptomycine se retrouve dans le sang foetal dans la proportion de 50 gammas, confirmant ainsi les chiffres donnés par SEIDEL, HEILMEYER.

En 1957, SCHNURBUSCH et Collaborateurs travaillant sur des cobayes trouvèrent, eux, un rapport de concentration de 10 pour 1.

IV — EXPÉRIMENTATION ANIMALE

Bien que MOLITOR (1946) ait montré que l'organisme immature était plus sensible que l'adulte à l'effet neurotoxique de la Streptomycine, CAUSSE en 1949 ne réussit pas à obtenir de lésions chez le foetus.

RISKAER et Collaborateurs en 1952, SUZUKI et TACKEUCHI en 1961, employant des doses équivalentes à celles utilisées en thérapeutique humaine, confirmèrent la traversée placentaire de la Streptomycine et montrèrent que si elle ne semblait pas donner de surdité ni de malformations, elle pouvait, lorsqu'on l'employait à fortes doses, avoir un effet abortif.

Par contre FILIPPI et MELA, utilisant des mélanges de Pénicilline et Streptomycine sur des rates gravides causèrent des malformations. Les doses étaient calculées pour être équivalentes poids pour poids à celles utilisées en thérapeutique humaine. Fait particulier : si l'administration simultanée de complexe vitaminique B, semblait capable de prévenir des malformations induites par les tétracyclines, il n'en allait pas de même avec l'association Pénicilline Streptomycine.

SCHNURBUSCH, HOFMEISTER et ILLGE (1957).

FUJIMORI et IMAI (1957) — PODVINEE et Collaborateurs, ROSSI (1965) employant chez la mère des doses très importantes obtinrent des atteintes foetales à la fois vestibulaires et de l'audition.

Il semble donc qu'à fortes doses on puisse observer des atteintes de la VIII[e] paire, l'expérimentation animale semblant montrer par ailleurs l'inocuité des doses en rapport avec celles utilisées en thérapeutique humaine.

V — DONNÉES TIRÉES DE LA LITTÉRATURE

L'influence tératogène de la Streptomycine paraît très douteuse. LOWE dans sa statistique portant sur 247 enfants de mères bacillaires, révèle pour 173 malades non traités 7 cas de malformations et pour 74 cas traités au cours des quatre premiers mois, deux cas de malformations. De plus les auteurs ayant étudié l'effet toxique sur le foetus ne paraissent pas avoir été frappés par une plus grande fréquence des malformations.

WATSON en 1948 recherchant, le premier, cliniquement, un éventuel effet toxique, ne trouve rien de particulier chez deux enfants nés de mères ayant reçu de très fortes doses de Streptomycine durant leur grossesse.

En 1950 LEROUX, se gardant toutefois de conclure à la responsabilité de la Streptomycine, décrivit le cas d'un enfant sourd avec un réflexe oculo palpébral absent et une réponse calorique normale, enfant dont la mère avait reçu approximativement 30 grammes de streptomycine durant le neuvième mois de la grossesse.

RUBIN, WINSTON et RUTLEDGE confrontant en 1951 leurs impressions, conclurent à l'anodinité de la Streptomycine quant à son action sur le foetus. Et en 1954, KREIBICH récapitulant les 37 cas publiés d'enfants nés de mères ayant reçu de la Streptomycine durant la grossesse, compte deux surdités dont le cas de LEROUX.

BOLETTI et CROATTO (1958) rapportent le cas d'une mère ayant reçu 110 grammes de sulfate de Streptomycine, dont 85 pendant la fin de la grossesse à raison de 1 gramme par jour, qui présenta une surdité bilatérale et définitive et donna naissance à un enfant sourd avec hyporéflexie vestibulaire bilatérale marquée. L'audiométrie au PEEP SHOW ne révéla que des résidus à 65 pour le 250, 80 pour le 500, 80 pour le 1.000 et 75 pour le 1.500.

En 1960, J.-P. REBATTU, G. LESNE et M. MEGARD, étudièrent six enfants nés de mères soignées pendant leur grossesse par de la Streptomycine pour méningite tuberculeuse. Aucun ne présentait de surdité clinique mais deux avaient une atteinte audiométrique des fréquences aiguës. Chez un seul enfant ils pratiquèrent un examen vestibulaire qui montra une inexcitabilité. Il se trouve que ce soit le seul à avoir marché tardivement. Ils observèrent un parallélisme entre les courbes audiométriques des mères et des enfants pouvant évoquer une fragilité familiale au toxique, observation illustrée remarquablement par le cas de BOLETTI.

KERN (1962) décrit le cas d'une fillette de six ans atteinte d'une très importante surdité bilatérale prédominant toutefois d'un côté.

L'épreuve calorique ne donnait qu'une réponse très faible. La mère avait été traitée avec 20 grammes de Dihydrostreptomycine au cours des quatre premiers mois de la grossesse.

LENZI et ANCONA (1962) examinèrent dix enfants âgés de 7 à 10 ans dont les mères avaient reçu de la Streptomycine pendant la grossesse. Les audiogrammes montrèrent que trois de ces enfants avaient une atteinte de leur acuité auditive. Toutes les mères étaient absolument normales.

GRANDE et VESPA (1963) s'occupèrent dans leur série de neuf mères et de leurs quatorze enfants. Toutes les mères avaient reçu de la DHS à des doses variant de 5 à 80 grammes. Quatre mères et trois enfants avaient une surdité de perception, cinq enfants de plus avaient une surdité mixte. Tous les enfants étaient normaux au point de vue vestibulaire, après tests caloriques et galvaniques.

ROBINSON et CAMBON eurent l'occasion de voir deux enfants découverts lors d'une enquête sur les étiologies de la surdité chez des enfants d'âge pré-scolaire. Une mère avait reçu la Streptomycine de la sixième à la quatorzième semaine et l'autre durant les quatre derniers mois de la grossesse. La combinaison dans les deux cas d'une absence de réponse vestibulaire et d'une surdité incomplète suggèrent pour ces auteurs la responsabilité de la Streptomycine. En cas de perte de l'audition d'autre étiologie, l'absence de réponse calorique est accompagnée par une totale ou au moins profonde surdité. Il est à noter que là encore la surdité prédominait d'un côté.

CONWAY et BIRT, à l'occasion d'une série de 17 enfants âgés de 6 à 13 ans dont les mères avaient reçu soit de la Streptomycine soit de la Streptomycine et de la Dihydrostreptomycine durant la grossesse, trouvèrent des anomalies mineures de la VIII[e] paire chez huit enfants. Les tests caloriques furent anormaux chez 6 et l'audiométrie décela des troubles chez quatre d'entre eux. Aucune atteinte auditive ne fut trouvée dans la zone conversationnelle. L'étude du détail des posologies utilisées chez les mères ainsi que celle du moment de la grossesse où elles ont été traitées ne paraît pas montrer de relations. Toutefois, il faut remarquer que les enfants des quatre mères qui reçurent la Streptomycine d'une manière discontinue étaient tous dans le groupe normal. Les auteurs conseillent de se méfier particulièrement s'il y a lieu d'employer de la Streptomycine chez des enfants en ayant reçu durant la période prénatale.

La dernière étude prospective en date est celle de VARPELA, en 1969 continuant celle faite en 1964. Sur 350 cas d'enfants nés de mères tuberculeuses ou anciennes tuberculeuses, 56 seulement avaient eu leurs mères traitées par la Streptomycine durant la grossesse. Deux de ces enfants étaient décédés et pour diverses raisons quatorze n'ont pu être examinés à un âge suffisant. Sur les 40 restants, ils trouvèrent un cas avec une surdité de perception supérieure à 15 décibels. La mère avait reçu une association de S.M. et de D.H.S.M. lors des deux derniers mois de la grossesse (27 g.), elle avait eu de légers troubles vestibulaires et audiométriques.

L'enfant examiné à l'âge de 10 ans avait des deux côtés une légère surdité de conduction et à l'E.N.G. aucune réaction de l'oreille droite. Dans ses antécédents on notait plusieurs épisodes inflammatoires de l'oreille moyenne. Le second cas était un enfant né d'une mère ayant reçu durant les premiers deux mois de la grossesse d'abord de la D.H.S.M. puis de la S.M. (28 g.). L'examen de la mère révélait une légère atteinte de l'audition bilatérale. L'E.N.G. était normal. Vu à l'âge de 10 ans, l'enfant présentait une sévère surdité de perception aux fréquences 4.000 et 8.000. L'E.N.G. montrait une absence de réaction à l'oreille droite. Les auteurs Finlandais conclurent en rappelant qu'une population tout venant peut présenter un certain pourcentage de sujets ayant des troubles de l'audition. (LUMIO en 1957 en a trouvé 3,3 % dans une école d'HELSINKI.) Ils remarquent en outre que les troubles sont légers et suggèrent de plus une certaine prudence en attendant une meilleure appréciation du risque.

L'interprétation des travaux menés sur l'effet tératogène ou foetotoxique de la Streptomycine est plus facile que dans le cas de l'isoniazide. En plus d'éventuelles malformations il y a surtout l'atteinte spécifique de la VIII[e] paire dont la mise en évidence permet d'accuser la Streptomycine sans grande crainte de se tromper. La traversée placentaire du médicament a été établie à plusieurs reprises et l'expérimentation animale objective des atteintes vestibulaires et de l'audition chez le nouveau-né après emploi de très fortes doses. Si l'on excepte quelques cas de surdité publiés isolément la Streptomycine ne semble pouvoir donner chez l'enfant que des lésions infracliniques seulement décelables par des épreuves paracliniques : Audiométrie, épreuves caloriques, etc... Si l'on additionne les séries superposables de REBATTU, LENZI et CONWAY on trouve, sur 33 enfants, des anomalies chez 14, qui se répartissent en 7 atteintes labyrinthiques et 9 atteintes de l'audition. VARPELA, dans une remarquable étude portant sur 40 enfants n'a trouvé lui que 2 enfants gravement touchés tant sur le plan labyrinthique qu'auditif.

Avec ces différents auteurs il faut souligner la fréquence d'une atteinte parallèle de la mère et de l'enfant, ce qui pourrait faire penser à une fragilité familiale au toxique.

N.B. — Pour compléter ce travail (l'approche clinique est insuffisante pour étudier l'effet de la Streptomycine) on a entrepris à TOULOUSE une étude audiométrique prospective devant s'étendre sur trois années environ.

CHAPITRE III

ACIDE PARA AMINO SALICYLIQUE

I — GÉNÉRALITÉS

HISTORIQUE :

L'acide PARA AMINO SALICYLIQUE fut synthétisé en 1901 par SEIDEL et BITTNER mais il fallut attendre bien plus tard pour découvrir son activité anti-tuberculeuse.

En 1940 l'américain BERNHEIM montra que le Salicylate de Sodium en présence de Benzoate de Sodium, favorisait l'absorption d'oxygène par le Bacille de Koch dont il stimulait la croissance et la multiplication.

Trois ans plus tard, en 1943, le suédois LEHMAN continuant les travaux de BERNHEIM trouva un corps voisin de l'acide Salicylique et de l'acide Benzoïque mais à propriétés physiologiques opposées : c'était l'acide Para amino salicylique. La même année, le P.A.S. commençait sa carrière en clinique après la réalisation de la synthèse industrielle par K.G. ROSDAHL.

PHARMACOLOGIE :

L'acide PAS ou acide 4-Amino — 2-Hydroxybenzoïque, se présente en fines aiguilles bien cristallisées. Ce produit n'exerce qu'une action bactériostatique à l'égard du Bacille de Koch que ce soit in vitro ou in vivo.

A l'heure actuelle on se borne à l'employer par voie orale sous forme de sels sodiques, calciques, alumino calciques et par voie intraveineuse utilisant un acide PAS sodique. Les autres modes d'administration sont pratiquement abandonnés.

L'absorption digestive paraît très bonne en dépit de fréquents incidents d'intolérance. NILS RISKA (1959) comparant les concentrations sanguines après perfusions et après Acide PAS pris par voie orale, en dose unique mais élevée, ne trouve pas de différences importantes.

LEHMAN à nouveau s'intéressa au métabolisme de l'Acide PAS en 1959. Les travaux de l'auteur suédois montrèrent que l'acide est inactivé dans tous les tissus sauf les muscles par combinaison avec des groupements acétyl et glycyl. Il faut donc dépasser un certain seuil quantitatif pour qu'apparaisse l'acide PAS libre bactériostatique dans le sang après dépassement de la capacité de conjugaison de l'organisme.

Dans le sang, suivant la quantité, il est en partie inactivé par acétylation.

L'élimination se fait par l'urine (WAY E.L. et Collaborateurs) sous forme de PAS non dégradé (14 à 33 %) d'acide acétyl para aminosalicylique (28 à 63 %) d'acide para amino salicylurique (0 à 26 %). On note encore la présence de 2 amines libres (2 à 10 %) et une combinée (3 à 10 %).

Comme la Streptomycine ou l'Isoniazide, l'acide PAS passe sans obstacle de la circulation maternelle au foetus. (Travaux de FONQUET et Collaborateurs 1960). Ce passage avait été montré par RENOVANZ et K. SCHATTMANN expérimentant sur des cobayes.

ACIDE P.A.S. ET ISONIAZIDE :

Il faut remarquer que l'acide PAS augmente la concentration sérique en Isoniazide actif par un mécanisme de compétition avec l'acétylation. Il pourrait donc en favoriser la toxicité maternelle et foetale s'il y a lieu.

TOLÉRANCE ET TOXICITÉ

Plus qu'à une véritable toxicité, l'acide PAS ne semble pouvoir donner lieu qu'à des accidents d'intolérance.

a) **Accidents généraux :**

Des accidents généraux, d'ailleurs rares, peuvent se voir surtout avec l'acide PAS en perfusion. Simple baisse tensionnelle en général, parfois on peut assister à un véritable choc avec collapsus cardiovasculaire, immédiat ou retardé. Ces accidents sont la plupart du temps bénins et sont souvent dus au passage trop rapide d'une perfusion.

Une réaction allergique peut se manifester par une poussée fébrile survenant vers la troisième ou quatrième semaine de la prise du produit. Cette température peut atteindre 39° ou davantage, elle cesse à l'arrêt du traitement pour se manifester à nouveau dès que le malade recommence le traitement. Parfois, associées ou non avec la température, on peut noter des réactions cutanées, qu'il s'agisse d'un simple prurit ou à fortiori d'une grave érythrodermie. Ces accidents cutanés sont peu fréquents.

b) **Réactions Gastro Intestinales :**

D'autant plus importants lorsqu'il s'agit de femmes enceintes, les accidents d'intolérance se voient surtout avec l'acide PAS absorbé par voie orale. Elles se traduisent par de l'anorexie, des brûlures gastriques, des nausées et des vomissements. En d'autres cas ce sont des troubles intestinaux à type de coliques ou de diarrhée pouvant apparaître le plus souvent à partir de la deuxième semaine de traitement. Ces troubles parfois très difficiles à juguler peuvent conduire à l'arrêt du médicament.

On a pu signaler par ailleurs des réactions sanguines avec même des syndromes hémorragiques, des anémies hémolytiques (JANET et Collaborateurs 1951 — COUVE 1953), pouvant donc théoriquement retentir sur la grossesse mais ces cas sont, bien entendu, rarissimes.

Chez les diabétiques ont pu être décrits des cas d'acétonurie massive, d'acidose et des accidents hyperglycémiques.

EXPÉRIMENTATION ANIMALE

Comme nous l'avons déjà vu, il paraît établi que l'acide PAS traverse le placenta. D'autre part certaines propriétés biologiques pourraient théoriquement avoir des répercussions pathologiques sur le foetus. En 1948 BUCHER démontra qu'à des concentrations voisines de celles obtenues en thérapeutique humaine l'acide PAS inhibait les mitoses dans les cultures de tissus.

CLAUJEN et KJERULF — JENSEN (1951) lui prêtèrent un léger pouvoir thyréostatique. D'autres faits pourraient être invoqués pouvant eux aussi être responsables à priori d'accidents tératogènes ou toxiques, mais dans ce domaine l'expérience confirme trop rarement les prévisions d'ordre spéculatif pour qu'on puisse s'y arrêter longtemps.

De toutes manières ces éléments appelaient une expérimentation animale qui n'a pas été faite d'une manière systématique.

En 1953, FOLLMER et MEYER montrèrent que l'acide PAS donné durant la gestation pouvait causer des avortements et retarder la croissance des nouveau-nés. La même année RENOVANZ et SCHATTMANN après une expérimentation portant sur un nombre trop limité de cobayes (20) concluaient à l'inocuité probable de l'acide PAS à l'égard du produit de la conception.

Si l'expérimentation animale a permis d'établir la traversée placentaire de l'acide PAS, elle est à notre connaissance trop restreinte pour pouvoir conclure quoi que ce soit quant à son action sur le foetus.

DONNÉES TIRÉES DE LA LITTÉRATURE

Les éléments tirés de la littérature sont ici encore difficilement interprétables, l'acide PAS n'étant pratiquement jamais donné isolément et n'ayant jamais attiré l'attention par une toxicité foetale particulière ou une action tératogène élective. A la lecture des nombreux articles consacrés aux drogues responsables d'embryopathies médicamenteuses parus surtout depuis les méfaits de la thalidomide, on ne relève rien qui ait été retenu contre l'acide PAS. (DUCHESNOY, 1963, DELECOUR, 1963, FUNCK et Collaborateurs, 1965, CHASSAGNE, 1966.) Les seules mises en garde intéressent uniquement la mère : fréquence des cas d'intolérance digestive en début de grossesse surtout avec la voie orale, rétension hydrosodée en fin de grossesse avec les perfusions d'acide PAS sodique.

Les premiers cas publiés sont isolés. Citons simplement les observations apportées par LESNE et Collaborateurs (1951) LAFFONT et Collaborateurs (1953).

En 1952, PAQUET publie les observations de 20 femmes enceintes atteintes de tuberculose ayant été traitées par Streptomycine et PAS sans inconvénients.

Les autres études plus récentes ne parlent de l'acide PAS que dans le cadre d'études faites soit au sujet de l'Isoniazide, soit de la Streptomycine ou encore de la chimiothérapie antituberculeuse en général.

Rappelons entre autres les travaux de GOUPIL et BARRAU en 1963 où sur les 43 cas étudiés : 35 avaient reçu de l'acide PAS sans qu'il y ait rien eu à noter de particulier.

LOWE en 1964 (cf. Isoniazide) ne retient rien contre le traitement antituberculeux en général et l'acide PAS en particulier.

VARPELA est plus pessimiste mais sans rien retenir contre l'acide PAS spécialement.

On ne peut donc retenir contre l'acide PAS que le fait d'augmenter la concentration sérique de l'Isoniazide et par là même sa toxicité s'il y a lieu. De plus on peut rappeler qu'il exacerbe les intolérances digestives du début de grossesse et augmente la rétension hydrosodée en fin de grossesse dans sa forme sodique.

CHAPITRE IV

L'ÉTHIONAMIDE ET LE PROTHIONAMIDE

ÉTHIONAMIDE ET PROTHIONAMIDE

Plus qu'un antibiotique de relais, l'éthionamide (et le Prothionamide) a déjà accédé dans l'esprit de beaucoup de praticiens au rang d'antituberculeux majeur. Il est probable qu'avant l'apparition des tous récents antibiotiques il aurait pris la deuxième place derrière l'Isoniazide si sa tolérance avait été meilleure.

L'efficacité de ce produit fait qu'on ne peut le passer sous silence dans cette étude, sans le reléguer au même plan que d'autres antibiotiques de relais de bien moindre intérêt.

I — GÉNÉRALITÉS

HISTORIQUE :

L'Ethionamide synthétisée par D. LIBERMANN est l'aboutissement de recherches expérimentales poursuivies depuis 1952 par M. RIST et GRUMBACH. Ce sont les Français BROUET, VERAN, CERNEZ, RIEUX, COHEN, etc... et leurs Collaborateurs qui conduisirent l'expérimentation clinique.

En 1962, recherchant un produit mieux toléré et d'efficacité similaire ou supérieure, MOUFFLARD, GUY, LOE et BERTEAUX s'intéressèrent au prothionamide déjà trouvé par GRUMBACH et RIST et en firent l'étude expérimentale. BROUET et Collaborateurs firent ensuite l'étude clinique préliminaire du produit.

CHIMIE :

L'Ethionamide (Trécator) est un thioamide de l'acide isonicotinique. Le Prothionamide (Trévintix) est un dérivé direct de l'éthionamide par substitution d'un radical propyl au radical éthyl de l'éthionamide.

PHARMACOLOGIE :

Bien absorbé par la voie rectale ou orale, la concentration sanguine devient maximum à la sixième heure après l'ingestion. La diffusion paraît bonne même dans le liquide céphalo rachidien ce qui a fait préconiser son emploi lors des méningites tuberculeuses isoniazido résistantes.

II — TOLÉRANCE ET TOXICITÉ

ETHIONAMIDE :

Expérimentalement la DL 50 est de 1 g/kg pour la souris. La toxicité chronique est faible : La souris supporte pendant 1 mois la dose de 330 mg/kg alors que la dose thérapeutique se situe autour de 12 mg/kg (M. RIST 1958). Le même auteur n'aurait pas constaté de troubles particuliers chez le cobaye avec des doses variant entre 10 et 40 mg/kg. Si, expérimentalement, le Trécator paraît parfaitement toléré, il n'en est pas de même en clinique où deux sortes d'effets secondaires pourront parfois amener l'interruption de la thérapeutique.

En premier lieu, les troubles les plus fréquemment rencontrés seront d'ordre digestif. Comme pour l'acide PAS ces troubles s'ajoutant à ceux, banaux, du début de la grossesse, nécessiteront fréquemment l'arrêt de la médication. La symptomatologie est dominée par l'anorexie et les nau-

sées. Les malades se plaignent fréquemment de douleurs à type de brûlures avec parfois des signes œsophagiens. Ces douleurs peuvent aller jusqu'à un véritable syndrome pseudo ulcéreux. Les signes intestinaux sont en règle générale discrets. Associés ou non à ces désordres, on pourra avoir des migraines, d'autres fois une sialorrhée, une saveur désagréable dans la bouche ou encore une véritable glossite.

L'Ethionamide semble, en second lieu, favoriser l'apparition de véritables syndromes dépressifs. Ces troubles peuvent aller d'une simple somnolence diurne avec insomnie jusqu'à un syndrome psychasthénique sérieux avec pessimisme, anxiété, insomnie rebelle et à un degré de plus : idées ou même tentatives d'autolyse à la suite d'un délire hypochondriaque par exemple. Ces faits sont heureusement rares. Ils le deviennent moins en cas de prédisposition, d'éthylisme, d'association avec d'autres antituberculeux de toxicité similaire tels que l'Isoniazide ou la cyclosérine. L'Ethionamide donnera exceptionnellement des troubles neurologiques de type polynévritiques.

L'adjonction de vitamine PP ou du groupe B en a nettement diminué la fréquence. En plus de ces deux complications on pourra parfois voir diverses dermatoses, la plus fréquente étant l'acné. On observera plus rarement un érythème solaire. Des troubles menstruels ont été signalés ainsi que des gynécomasties. Les autres accidents sont tout à fait exceptionnels.

Prothionamide :

Le Tréventix est nettement mieux supporté que l'Ethionamide au moins au point de vue digestif. Il peut toutefois donner des accidents hépatiques. L'apparition relativement fréquente d'hépatites ictérigènes doit inciter à surveiller le taux des transaminases sériques, ce qui permet d'arrêter immédiatement le traitement en cas d'élévation. Le contrôle est obligatoire chez les sujets porteurs d'une tare hépatique préexistante. La tolérance gastrique est assez bonne. Les accidents neuro-psychiques sont en gros du même ordre que ceux observés avec le trécator.

Il faut signaler qu'avec l'un ou l'autre, les troubles s'amendent spontanément en règle générale à l'interruption du traitement.

III — PHYSIO-PATHOGÉNIE

L'Ethionamide comme l'isoniazide dérive de l'acide isonicotinique. De VOOGD et MOUNEY en 1961, BROUET et MARCHE en 1961, 1963, 1964 ont montré l'augmentation de fréquence et d'importance des troubles dus à l'Isoniazide lorsqu'on y ajoutait le Trécator ou le Tréventix. De plus, les troubles psychiatriques, les rares polynévrites les leucites ressemblent à celles données par l'isoniazide. Il semble donc, comme De VOOGD l'a suggéré en 1961, que les troubles dus au Trécator soient eux aussi dus à une anicotinose, anicotinose qui ne peut être qu'exagérée par l'association avec l'isoniazide. BROUET, CHEVALLIER et MEVOT en 1962, dosant la vitamine PP chez 27 malades traités par le Trévintix notèrent un abaissement peu important chez plusieurs malades. Cette diminution est d'autant plus significative que le taux de la vitamine PP est remarquablement stable. Les 26 tests au tryptophane effectués ont tous donné des résultats normaux. Pour le problème de l'anicotinose et de ses signes nous renvoyons au chapitre 1, paragraphe 3.

IV — EXPÉRIMENTATION ANIMALE DE L'EFFET TÉRATOGÈNE

Ch. ROUX dans son étude de l'effet tératogène, expérimenta chez la souris. Il testa 3 doses :

22 souris ont reçu 270 mg/kg/jour
21 souris ont reçu 180 mg/kg/jour
22 souris ont reçu 90 mg/kg/jour

Il semble que la plus élevée de ces doses ait un effet abortif, effet qui n'a pas été retrouvé dans les deux autres lots. Aucun effet tératogène n'a été constaté. L'auteur conclut en disant que « l'éventail des doses testées partant de doses bien supportées pour arriver à des doses très élevées et abortives permet de dire que le tréventix n'est pas tératogène chez la souris.

Une expérimentation de Trécator et de Trévintix aurait été faite sur des embryons de poulet sans incidence particulière.

V — DONNÉES TIRÉES DE LA LITTÉRATURE

Les rares cas de femmes enceintes ayant reçu du Trécator ou du Tréventix qui ont été publiés ne permettent pas d'avoir une opinion basée sur des études statistiques quant à l'éventualité d'un effet foeto-toxique ou tératogène.

Dans la littérature nous n'avons relevé que les cas cités par GOUPIL et BARRAU (1963). La première malade avait reçu de l'Isoniazide du Trécator et du Diatox, la seconde avait eu de l'Isoniazide, de la Streptomycine et du Trécator, et enfin la troisième avait été traitée avec de l'Isoniazide, de la Kanamycine et du Trécator. Les auteurs n'ont rien remarqué de particulier chez les enfants.

Les études globales des autres auteurs passent le Trécator et le Trévintix sous silence.

Nous citerons l'avis de CHASSAGNE qui dans un article consacré au risque thérapeutique chez la femme enceinte donne l'association Isoniazide, Acide PAS et Ethionamide comme la plus anodine pour le foetus. Si c'est possible cela sera certainement moins vrai quant à la tolérance digestive de la mère.

Le peu d'études consacrées au risque tératogène lié au Trécator et au Trévintix, études rendues d'ailleurs difficiles par le peu d'observations existantes, ne nous permettent pas d'affirmer quoi que ce soit. Il est malgré tout vraisemblable que si l'Isoniazide pouvait causer des troubles ou des lésions chez le foetus, si ces méfaits étaient réellement dus à une avitaminose PP, le Trécator ou le Trévintix pourraient les amplifier ou au moins en augmenter la fréquence. Cette hypothèse repose sur la parenté de la pathogénie des troubles toxiques observés avec l'Isoniazide et avec les deux thio-amides.

CHAPITRE V

ENQUÊTE PERSONNELLE

I — MATÉRIEL ET MÉTHODES

L'enquête porta sur 119 femmes enceintes, tuberculeuses, traitées, dont nous avons trouvé les dossiers dans les services suivants :

— Service du Professeur A. DELAUDE - C.H.R. PURPAN-TOULOUSE qui m'a chargé du travail.

— Service du Professeur MIGUERRES - C.H.R. PURPAN-TOULOUSE.

— Service du Professeur PONTONNIER, Maternité à l'hôpital LA GRAVE à TOULOUSE.

— Service du Professeur JAHIER — Hôpital LA GRAVE - TOULOUSE.

— Sanatorium GRANCHER — Docteur P. CHATARD - CAMBO - 64.

— Sanatorium ANNIE-ENIA — Docteur GONAND - CAMBO - 64.

— Sanatorium des Pyrénées — Docteur ROSSIGNOL - JURANÇON - 64.

Vu la dispersion du matériel d'études, nous ne pouvions qu'adresser un questionnaire simple aux différentes mères (voir tableau). Nous attendant à des réponses incomplètes nous récoltâmes dans les dossiers tous les renseignements qui s'y trouvaient et qui pouvaient nous aider à compléter les réponses. Bien nous en prit car la pauvreté de beaucoup de réponses pour ne pas parler de fréquentes fantaisies, justifièrent cette précaution.

II — RÉSULTATS

a) Sur les 119 questionnaires adressés il n'y eut que 40 réponses ce qui donne un rapport un peu inférieur à celui obtenu par M^me^ PUJOL en 1964. Cette différence tient à ce que nous sommes remontés plus loin dans le temps pour rechercher les dossiers.

b) Les traitements reçus par les mères ayant répondu se répartissent comme suit :

TRAITEMENTS A.B. REÇUS DURANT LA GROSSESSE				NOMBRES
INH	STREPTO	Ac. PAS		21
INH	»	»	TRECATOR	2
INH	»	»	VIOCINE	2
INH	»	TRECATOR		2
INH	»			5
INH	Ac. PAS			2
INH	VIOCINE			1
STREPTO	Ac. PAS			2
STREPTO				1
INH				2

c) Sur les 40, seulement 25 ont reçu le traitement durant les trois premiers mois.

d) Il y eut une seule fausse couche au troisième mois de la grossesse chez une femme ayant reçu Rimifon isolé sans interruption à la dose de 450 mg par jour, depuis le début de la grossesse.

e) Si nous adoptons la définition de prématuré retenue en 1937 à GENEVE : « est considéré comme prématuré tout enfant pesant à la naissance moins de 2 kg 500 quelle que soit la durée de la gestation », il y en eut cinq. Sur ces cinq prématurés quatre avaient eu leurs mères traitées par : INH - Streptomycine - PAS et un par : INH - Streptomycine.

f) La moyenne des poids à la naissance, prématurés compris, est de 3 kg 130.

g) Il y eut quatre tares découvertes, soit à la naissance, soit plus tardivement.

PREMIER CAS : T - C : Une fille née prématurée (7 mois de grossesse), 2 kilos, a présenté une Anoxie néonatale avec cyanose. L'enfant n'a pas crié de suite. Elle a ensuite été mise en couveuse durant plusieurs semaines.

La mère a reçu pour une Tuberculose pulmonaire, pendant toute la grossesse :

— VIOCINE, 1 gr. par jour en intra-musculaire.

— Acide PAS, pendant les cinq premiers mois de la grossesse, un flacon de 500 cc par jour.

— STREPTOMYCINE, 1 gr. par jour.

— RIMIFON, 600 mg. par jour.

A trois ans et six mois l'enfant ne parle ni ne marche et présente une encéphalopathie grave à type d'arriération mentale.

DEUXIEME CAS : H.M.T. : Fille de 3 kg 350 à la naissance. L'accouchement a été normal.

La mère a reçu, pour une tuberculose pulmonaire, pendant les trois premiers mois de la grossesse :

— Acide PAS, un flacon 250 cc par jour pendant les trois premiers mois de la grossesse.

— Streptomycine, 1 gr. par jour pendant toute la grossesse.

— I.N.H., 600 mg par jour pendant toute la grossesse.

A trois mois l'enfant est décédé des suites d'une intervention sur une importante hernie diaphragmatique congénitale.

TROISIEME CAS : L.A. : Garçon de 3 kg 450 à la naissance. Accouchement normal.

La mère a reçu, pour une tuberculose pulmonaire, à partir de la dixième semaine de la grossesse :

— Acide PAS, un flacon 500 cc.

— Streptomycine, 1 gr. par jour.

— I.N.H., 450 mg par jour.

L'enfant a été opéré à l'âge de un an d'une hernie diaphragmatique congénitale. Il a commencé à marcher à 16 mois et à parler à 3 ans. A 5 ans l'enfant est d'un tempérament excessivement nerveux ce qui, d'après ses proches, serait familial.

QUATRIEME CAS : L.P. : Garçon de 3 kg 300 à la naissance. Accouchement normal. La mère a reçu pour une tuberculose pulmonaire :

— Acide PAS, 3 flacons par semaine.

— Streptomycine, 1 gr. par jour.

— I.N.H. pendant toute la grossesse.

L'enfant a commencé à parler et à marcher à l'âge de 23 mois. On a découvert chez lui une malformation de la hanche gauche responsable d'une boiterie.

Au total, il y a quatre enfants porteurs de tares congénitales de types divers dont les mères avaient toutes reçu le traitement antituberculeux pendant les trois premiers mois de la grossesse. Pour trois d'entre elles, le traitement comportait :

— Acide P.A.S.

— Streptomycine.

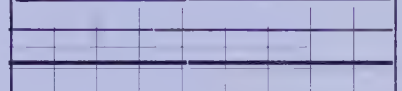
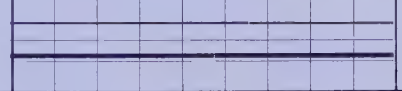
— I.N.H.

— Quant à la quatrième, elle a reçu en plus de la VIOCINE.

Il ne nous paraît pas intéressant de détailler les 77 autres dossiers pour lesquels nous n'avons pas reçu de réponse à notre questionnaire car nous n'avons aucune idée sur leur développement. La plupart des tares congénitales, si elles ne sont pas spectaculaires, ne se découvrent qu'au cours de la croissance. Sur les 77 enfants il y eut 3 prématurés, 2 fausses-couches, dont une à 3 mois après un traitement de la mère par I.N.H. et acide P.A.S. et l'autre à 5 mois après acide P.A.S., Streptomycine et I.N.H. à partir de 3 mois. Il y eut un enfant mort-né à terme d'une circulaire du cordon.

Signalons toutefois que le poids moyen des 41 enfants (pour qui nous le connaissons), était à la naissance de 3 kg 450.

Nous pensons plus important de publier un tableau en résumant les quarante observations des enfants dont nous connaissons l'évolution même si celle-ci a été normale. Il est dommage que nos prédécesseurs ne l'aient pas tous fait car c'est à ce prix seulement que l'on pourrait additionner les séries et en tirer une interprétation globale.

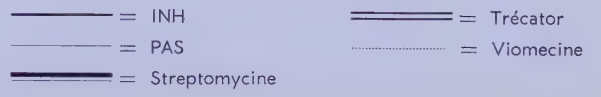
NOMS :	1 2 3 4 5 6 7 8 9 MOIS	Durée	Sexe	Accouch.	Poids	Etat à la Naissance	Développement	
							Marche	Parole
E J.-P. 1		9 mois	G	N	3,450	N	à 3 ans R.A.S. 16 mois	20 mois
2		9 mois	G	N	3,00	N	à 6 mois R.A.S.	
H V		8 mois	F	N	2,400	N	à 17 mois R.A.S. 15 mois	
B G 1er enfant		9 mois	G	N	3,00	N	à 5 ans R.A.S. 14 mois	18 mois
2me enfant		9 mois	F	N	2,700	N	à 4 ans R.A.S. 17 mois	17 mois
L. P.		9 mois	G	N	3,300	Luxation Congénitale de la hanche gauche	à 5 ans N par ailleurs 23 mois	23 mois
C. M.-J.		9 mois	F	N	3,600	N	à 7 ans R.A.S. 14 mois	12 mois

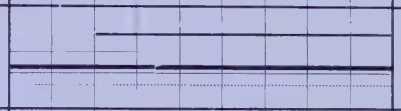
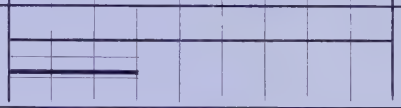
= INH
= PAS
= Streptomycine
= Trécator
= Viomecine

NOMS :	1 2 3 4 5 6 7 8 9 MOIS	Durée	Sexe	Accouch.	Poids	Etat à la Naissance	Développement	
							Marche	Parole
2		9 mois	G	N	3,200	N	14 mois	R.A.S. à 4 ans 16 mois
F. M.		9 mois	F	N	3,230	N	13 mois	R.A.S. à 2 ans 18 mois
A. A.		9 mois	F	N	3,250	N	14 mois	R.A.S. à 10 ans Scolarité normale 16 mois
C. L.		9 mois	F	N	3,700	N	Scolarité normale	R.A.S. à 13 ans
L. A. 1		9 mois	F	N	3,700	N	Scolarité normale 13 mois	R.A.S. à 14 ans 15 mois
2	32 g. STREPTOMYCINE	9 mois	F	N	3,350	N	Scolarité normale 11 mois	R.A.S. à 16 ans 24 mois
M. K.		9 mois	F	N	3,750	N	12 mois	R.A.S. à 4 ans 18 mois

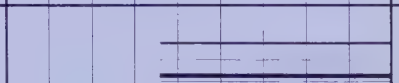
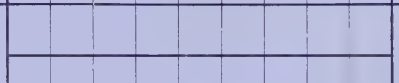
= INH
= PAS
= Streptomycine
= Trécator
= Viomecine

NOMS :	1 2 3 4 5 6 7 8 9 MOIS	Durée	Sexe	Accouch.	Poids	Etat à la Naissance	Développement	
							Marche	Parole
D. L.			FAUSSE COUCHE AU 3e MOIS					
I. M.-F.		8 mois	F	N	2,680	Légère flexion des extrémités	à 1 an R.A.S.	
R. C.		8 mois	F	N	2,880	N	à 7 ans R.A.S. Scolarité normale 13 mois	15 mois
C. J.		9 mois	F	N	3,450	N	à 6 ans R.A.S. Scolarité normale 18 mois	2 ans
D. G.		9 mois	F	N	3,560	N	à 10 ans R.A.S. Scolarité normale 13 mois	15 mois
N. A.		9 mois	G	N	2,500	N	à 16 ans R.A.S. Scolarité normale 14 mois	2 ans
C. E.		9 mois	F	N	3,600	N	à 4 ans R.A.S. 13 mois	13 mois

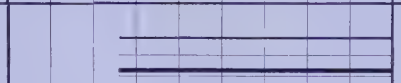


NOMS :	1 2 3 4 5 6 7 8 9 MOIS	Durée	Sexe	Accouch.	Poids	Etat à la Naissance	Développement	
							Marche	Parole
Z. M. 1		9 mois	F	N	3,500	N	à 4 ans R.A.S. 15 mois	15 mois
2		8 mois	G	N	2,260	N	à 2 ans R.A.S. 14 mois	16 mois
D. S.		9 mois	F	N	3,560	N	à 3 ans R.A.S. 16 mois	15 mois
M. F.		9 mois	G	N	3,300	N	à 9 ans R.A.S. 16 mois	16 mois
A. J.		8 mois	G	N	2,990	N	à 3 ans R.A.S. 11 mois	18 mois
B. M.-F.		9 mois	F	N	3,240	N	à 5 ans R.A.S. 18 mois	12 mois
V. J.		9 mois	G	N	4,100	N	à 3 ans R.A.S. 10 mois	12 mois

= INH
= PAS
= Streptomycine
= Trécator
= Viomecine

NOMS :	1 2 3 4 5 6 7 8 9 MOIS	Durée	Sexe	Accouch.	Poids	Etat à la Naissance	Développement	
							Marche	Parole
L. M.		9 mois	F	N	3,150	N	à 3 ans R.A.S. 12 mois	18 mois
F. M.		9 mois	G	N	3,250	N	à 2 ans R.A.S. 16 mois	15 mois
R. F.		7 mois	G	N	1,630	N	à 5 ans R.A.S. Suit difficilement à la maternelle 18 mois	12 mois
C. J.		9 mois	F	N	3,290	N	à 16 ans R.A.S. Scolarité normale 15 mois	15 mois
C. R.		9 mois	F	N	3,450	N	à 2 ans R.A.S. 16 mois	20 mois
P. A.		9 mois	F	N	4,000	N	à 8 ans R.A.S. Scolarité normale 22 mois	29 mois
T. A.		7 mois	G	N	1,830	N	à 9 ans R.A.S. Scolarité normale 11 mois	10 mois

= INH
= PAS
= Streptomycine
= Trécator
= Viomecine

NOMS :	1 2 3 4 5 6 7 8 9 MOIS	Durée	Sexe	Accouch.	Poids	Etat à la Naissance	Développement	
							Marche	Parole
G. H.		9 mois	F	N	2,700	N	à 3 ans R.A.S.	
							24 mois	24 mois
T. C.		7 ½	F	Anoxie néonatale	2,000	N (prématuré)	à 3 ans ½ ne marche ni ne parle	
L. A.		9 mois	G	N	3,450	Hernie Diaphag	Hernie Diaphragmatique Opérée à 1 an	
							16 mois	3 ans
H. M.-T.		9 mois	F	N	3,300	Hernie Diaphrag	+ à 3 mois des suites d'une intervention sur 1re hernie	
H. H.		9 mois	F		3,130	Respiration lente irrégulière Flexion des extrémités	à 2 ans R.A.S.	
							15 mois	18 mois

= INH
= PAS
= Streptomycine
= Trécator
= Viomecine

CONCLUSION

Après une étude préalable de l'Isoniazide, de la Streptomycine, de l'acide paramino-salicylique et du Trécator ayant montré qu'une action nocive du produit sur le foetus était possible, une revue de la littérature n'a pas permis d'affirmer ou d'infirmer cette action, les séries étant d'une part restreintes et donc contradictoires et d'autre part difficiles à additionner.

L'enquête personnelle s'est montrée décevante n'apportant que 40 réponses sur 119 questionnaires adressés. Sur les 40 enfants pour lesquels nous possédons un recul suffisant, on trouve une fausse couche et quatre malformations dont une doit être mise en réalité sur le compte d'une anoxie néonatale.

Le fait que sur les trois malformations congénitales vraies on trouve deux hernies diaphragmatiques ne signifie probablement rien mais mérite d'être signalé. La proportion de malformations observées [redacted] paraît [redacted] légèrement élevée si l'on compare avec une population normale, mais sans signification du fait du nombre malgré tout restreint de cas colligés.

L'impression que l'on retire est que si le traitement antituberculeux classique peut avoir une influence néfaste sur le produit de la conception cela ne peut être que dans une proportion basse et donc uniquement décelable par une série géante. Cette série serait très difficile à réaliser et devrait faire la part des éventuelles irradiations qu'aurait pu subir le foetus et des fréquents traitements associés.

En pratique, en attendant une certitude, il faut évidemment traiter une tuberculose évolutive chez une femme enceinte. La prudence commande cependant de ne pas manquer d'adjoindre à l'Isoniazide ou au Trécator de la Vit B 6 et PP. Une certaine circonspection est de mise avec la Streptomycine, le produit doit être arrêté si la mère montre le moindre trouble vestibulaire ou de l'audition ou en cas d'anomalie de la fonction rénale.

Vu :

Le Président de la Thèse,

A. DELAUDE.

Vu et permis d'imprimer :

TOULOUSE, le 29 octobre 1969.

Le doyen, Président du Conseil de Gestion,

G. LAZORTHES.

BIBLIOGRAPHIE

ANCONA (F.), LENZI (E.)

Streptomycin and Dihydro, Médication During Pregnancy and Their Effect on the child's Inner Ear.
Scand J. resp. Dis - 1969 - 50 - 101 - 109.

BIEHL (J.-P.), and VILTER (R.-W.)

Effects of Izoniazid on pyridoxine métabolism.
J. Américc. Méd. Soc. Assoc. 1956, 156, 1549 à 1552.

BOLETTI (M.), CROATTO (A.)

Dangers de médicaments administrés à la femme enceinte.
Bul.. Féd. Soc. Gynéc. et obstétrique. 1968 - 20 N° 1 bis P. 100.

BOURGEOIS (P.), DUBOIS-VERLIERE (T.), LEDOUAREG (J.-P.) & GANDON (M[lle]) 1960

Etude comparative des taux chimiques et bactériologiques de l'Isoniazide dans le sang et les urines.
Revue de Tub. et pneumol., 24, N° 4 - 505 - 515.

BROMBERG (Y.), SALZBERGER (M.), and BRUDERMAN (I.)

Placental transmission of isonicotinic Acid. Hydrazid. Gynecologia, 140, 141.

BROUET (G.), MARCHE (J.)

Rôle de l'éthionamide dans le déterminisme des accidents neurologiques survenant au cours des traitements tuberculeux.
Revue du Praticien, tome XIV N° 3 — 21 janvier 1964.

BRUN (J.), CAYE (R.-M.), VIALLIER (J.)

Influence de la vitamine B 6 sur l'activité antituberculeuse de l'I.N.H.
CR. Soc. Biol, 1954, 148, P. 1817 - 1818.

BUCHEL (L.), DEBAY (A.), LEVY (J.), TANGUY (O.)

Sensibilisation des rats à la crise convulsive audiogène. Application à l'étude de substances protectrices.
J. Physio — 1959-51 — 421, 422.

CANETTI (G.)

Modification des populations de foyers tuberculeux au cours de la chimiothérapie antibacillaire.
Ann. Inst. Pasteur — 1959 — 97, 1, 53, 79.

CARTER (M.-P.) and WILSON (F.)

Antibiotics and congénital malformations.
Lancet I 1963, N° 7293 — 1267.

CASTAIGNE (P.), CAMBIER (J.), CATHALA (H.-P.), AUGUSTIN (P.)

Sur un cas d'encéphalopathie transitoire par carence en pyridoxine au cours d'un traitement prolongé par l'I.N.H.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. PARIS — 1961 — 77, N° 12-13, 461, 468.

CAUSSE (R.)

Action toxique vestibulaire et cochléaire de la streptomycine au point de vue expérimental.
Revue de tuberculose et de pneumologie — 1964, 28 N° 4 406 - 411.

CHAPTAL (J.), JEAN (R.), BONNET (H.), PETIT (M.), GUILLAUMANT (R.)

Etude clinique et biologique de l'encéphalopathie au cours des traitements par l'I.N.H. à forte dose.
Semaine des Hôpitaux — 1960 — Thérapie, 6 - 569.

CHARPIN (J.), LALLEMAND (M.)

Intoxications aiguës volontaires par l'isoniazide.
Revue de tuberculose et de pneumologie — 1965, 29, 1 - 105 - 108.

CHASSAGNE (P.), LECHAT (P.)

Si la thalidomide... Concours médical — 1962, 42, 5477.
A propos de l'action tératogène des médicaments.
Thérapie, 17, 743.

CHORINE (N)

Action de l'acide nicotinique sur les bacilles du genre Mycobactérium.
C.R. Acad. Sciences — 1945 - 220 - 150.

CHRISTIAENS et Collaborateurs

Un cas familial de convulsions pyridoxino-sensibles.
Pédiatrie 1962, 17-2, 162 - 172.

COHEN (Y.) (1961)

Le passage transplacentaire des médicaments.
Thérapie — 1961, 164 - 509.

CONWAY et BIRT

Dangers de médicaments administrés à la femme enceinte.
Bull. Féd. Soc. Gynéc. et obstérique — 1968, 20 N° 1 bis.

COURSIN (D), and BROWN (W.-C.)

Changes in vitamin B 6 during pregnancy.
Amér. J. Obstetric. and Gynécol. 1961 - 82 - N° 6 - 1307-1311.

DEBAY (A.), MARCHE (J.), LAMOTTE (M.)

Comparaison des effets exercés par la pyridoxine et l'amide nicotinique vis à vis des crises convulsives provoquées par l'Iso.
Thérapie 18 - 1963 - 6977.

DESPREZ (R.) and BOONE (I-V.)

Métabolism of C14 Isoniazid in humans.
Amer. Rev. Resp. Dis. - 1961 - 84 - 42, 51.

DEYSSON (G.) et ROLLEN (A.)

Sur le mécanisme biochimique de l'action de l'Isonicotylhydrazide.
Recherche à l'aide du test Pisum.
Ann. de Pharmacie - Franç - 1961.
19 - N° 5 - 317 - 330.

DUMONT (M.)

Prophylaxie des malformations congénitales.
Sem. des Hôp. de PARIS - 1961 - 37, N° 18 - 1113.

DURAISWAMI (P.K.)

Expérimental induction of congénitaldefects with Isonicotinic acid hydrazid.
Ind. Jour. Méd. Res. - 1961 - 49, 4, 631 - 634.

DUSSERT (A.)

Streptomycine.
Thérapeutique et antibiotique. P. 277.

DWAIN (D.), HAGERMAN and VILLEE (C.A.)

Transport function of placenta.
Physiol. Rev. - 1960 - 40 N° 2, 313 - 330.

FABRE (R.)

Contribution à l'étude de la perméabilité placentaire aux substances médicamenteuses et toniques.
Bull. Acad. Méd. 1961 - 124 - N° 15-16, 437.

FILIPPI (B.), MELA (V.)

Antibiotics and congénital malformations.
Arch. Franç. Pédiatrie 1958 - 15, 565.

FUJIMORI (H.), IMAI (S.)

Streptomycin and Dihydro — Medication During Pregnancy.
Scand J. resp. Dis. - 1969 - 50, 101 - 109.

GIROUD (A.), TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)

Malformations congénitales, Rôles de facteurs exogènes.
Path. Biol. 1957 - 10 N° 1 - 2, 119 - 151.

GOTTLIEB (J.), FROHMAN (C.), HAULENAT

J. Mich. méd. Soc. 1958 - 57 - 364.

GRANDE (F.), VESPA (F.)

Streptomycin and fetal inner ear.
Scand J. Resp. Dis. - 1969, 50 - 101 - 109.

GUILLERMAND (J.)

Toxicité et effets secondaires de l'I.N.H.
Revue du Praticien 1963, 13 - N° 18 - 2277 - 2288.

HEILMAN (F.R.)

Some toxicological and pharmacological properties of Streptomycin.
J. Pharmacology - 1946 - 86 - 151-173.

HINSHAW (H.C.) et FELDMANN (W.H.)

Some toxicological and pharmacological properties of streptomycin.
J. Pharmacology 1946 - 86 - P. 151 - 173.

HUGHES (P.A.M.), and al.

Métabolism. of tryptophan in childhood epilepsy.
Arch. Dés. Child. - 1966 - 41 - 642-651.

HUNT (A.D.) and al.

Pyridoxine dependency : report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine - Pédiatries 1954 - 13 - 140.

JEANNE (C.)

Intoxication aiguë par l'Isoniazide.
Presse médicale 27-11-65 - 73 N° 51 - 2933 - 2936.

JEANNEROD (M.), MOTIN (J.), PELLET (J.), SAURY (A.)

A propos de 2 cas d'intoxication aiguë par l'I.N.H.
Rev. LYON, de Méd. 1964, 13 N° 8, 411.

JEUNE (M.), COTTE et Collaborateurs

L'épreuve de charge au tryptophane comme moyen de détection des apyridoxinoses chez l'enfant.
Pédiatrie - 1959 - 14-8, 853-868.

JULIEN-MARIE (M.-H.), HENNEQUET (A.), LYON (G.), DEBRIS (P.) et LE BALLE (J.-C.)

La dyspyridoxinose cérébrale du nouveau-né et du nourrisson (pyridoxinodépendance de HUNT). Première observation de crises convulsives néonatales pyridoxino-sensibles.
Soc. Méd. Hôpitaux de PARIS - 1962, 113, 73.

KELLER (H.)

Streptomycine - Thérapeutique antibiotique. P. 280.

KLUYSKENS

Streptomycine - Thérapeutique antibiotique. P. 265.

KERN (G.)

Zur frage der intrauterinen Streptomycinschädidung.
Scherveiz. med. Wschr. - 1962 - 92 - 77-19.

KREIBICH (H.)

Streptomycin and Pregnancy. Effect on the foetal Ear.
Britisch Médical journal 1965, 260-263.

LABRAM (C.)

Les incidences foetales de médications administrées à la femme enceinte.
Concours médical 1962 - 84 N° 3 - 5155.

LACOMME

Quels sont les produits médicamenteux contre-indiqués pendant la grossesse ?
Maternité - 1961, 10 - 369-372.

LAY (M.) and ARENA (M.D.)

Drugs dangers to the foetus from maternal médications.
Clinical Pediatrics, 1964 - 3 - N° 8, 450-451.

LEROUX (L.)

Existe-t-il une surdité congénitale acquise due à la streptomycine ?
Ann. Oto-laryng. (PARIS), 1950 - 67, 194-196.

LEVEQUE (B.)

Embryopathies et foetopathies d'origine thérapeutique.
Annales de pédiatrie - 2 février 1965, 8.

LIBERMANN (D.), MOYEUX (M.), RIST (N.) et GRUMBACH (F.)

Chimie thérapeutique sur la préparation de nouveaux thioamides pyridiniques actifs dans la tuberculose expérimentale.
C.R. Académ. Sci. 1956 - 242 - 2409 - 2412.

MAC-GANITY (W.J.), TUCKER (R.G.) and TURNER (I.G.)

Convulsions occuring in suckling young of maternal rats fed pyridoxine restricted diets.
Fed. Proc. - 1955 - 14 - 444.

MAHER (J.R.), SPEYER (J.-F.).

Mode of action of Izoniasid.
Amer. Rev. of Tuber. 1957 - 75 - 517.

MELLERIO (F.)

Intoxications aiguës et crises convulsives. Etude électroencéphalographique de 3 produits très différents : Rimifon - Chloralose Métaldéhyde.
Revue neurologique - Sept. 1967, tome 117 N° 3.

MEYER, MALGRAS et BISCHNAUSEN

Revue de la Tuberculose — 5e série, tome 20 N° 7-8 — juillet - août 1956, pp. 809-812.

MOISSEEVA (T.G.)

Streptomycine. barrière placentaire, troubles cochléo-vestibulaires.
J. Français d'O.R.L., mai 1960, IX N° 4, 414.

MOLITOR et LOWI

Streptomycine.
Thérapeutique antibiotique.

MONNET (P.), KALB (J.-P.) et Mme PUJOL (M.)

De l'influence nocive de l'isoniazide sur le produit de la conception.
Extrait du Lyon Médical, 1967, N° 38, pp. 432-454.

MOUNIER-KUHN (P.), DESPIERRES (G.), LAFON (J.-C.) et collaborateurs

Etude de la toxicité cochléaire des streptomycines.
Revue de tuberculose et de pneumologie. 1964 - 28 - N° 4, pp. 405-411.

NELSON (N.-M.) and EVANS (H.-M.)

Effect of pyridoxine deficiency on reproduction in the rat.
Jour. Nutrition, 1951, 43, 281-294.

NEUMAN (N.)

Risques foetaux des médicaments.
Gaz. des Hôpitaux, 1963 - 34 - 1527-1542.

NILS-RISKA

Revue de tub. et de pneum. 1963 - N° 12 - p. 1212.

NOUFLARD-GUY-LOE (H.) et BERTEAUX (S.)

Etude expérimentale de l'activité antituberculeuse d'un thioamide isonicotinique voisin de l'éthionamide.
Société française de tuber. Revue tuberc., 26 - 1962 - N° 12, 1204-1215.

PERRAULT (M.) et DRY (J.)

Le bloc glutamique et vitamine B 6.
Entretiens de Bichat — Thérapeutique - 1961, p. 134.

PINSKY (L.) and FRASER (F.-C.)

Congénital malformations after two hours inactivation of nicotinamide in pregnant mice.
British Med. Jour. 1960, 5193-195.

PUJOL (M.) Mme

Thèse — LYON 1964.

REBATTU (J.-P.), LESNE (G.) et MEGARD (M.)

Streptomycine, barrière placentaire ,troubles cochléo-vestibulaires.
J. Franç. — Oto-Rhino, 1960, 4 — 411-419.

REMOVANZ (H.-D.) et SCHATTMAN (K.)

PAS und I.N.H. während gestation und laktation.
Arzliche Wochenschrift - annl. 1953, 354-359.

REYTJENS (A.)

Valeur et limites des études cliniques et statiques dans la recherche du pouvoir tératogène d'un médicament.
Acta Méd. Belg. 1964, 103-109.

RIST (N.) et GRUMBACH (F.)

Sur l'activité antituberculeuse expérimentale de l'hydrazide de l'acide isonicotinique.
Semaine des Hôpitaux, 1952, 40-30, mai.

ROBERT (J.-M.) et NOTTER (A.)

A propos de l'action tératogène des médications. Difficultés dans les circonstances actuelles d'affirmer une étiologie médicamenteuse. Observation personnelle d'une agénésie de la main droite.
Lyon médical, 1963 - 29 déc. - p. 1339.

RUBIN (A.), WINSTON (J.) et RUTLEDGE (M.-L.)

Influence sur le foetus de certains traitements appliqués à la femme enceinte.
Ann. de Pédiatrie, 1961 - 2480-368.

SCHATER (M.) et COTTE (S.)

Contribution pédo-psychiatrique à l'étude d'un groupe d'enfants issus de parents tuberculeux.
Le médecin français, 1950 - 25 mai.

SCHATZ (A.), BUGIE (E.-J.) et WAKSMAN (S.-A.)

Some toxicological and pharmacological properties of streptomycin.
J. Pharmacology - 1946 - 86 - pp. 151-173.

SEYVOS (P.)

Les difficultés de l'enquête étiologique lors de la naissance d'un enfant malformé.
Thèse 1964.

SUZUKI (Y.) et TAKEUCHI (S.)

Etude expérimentale sur l'influence de la streptomycine sur l'appareil auditif du foetus après administration à la femme enceinte.
Keio. J. Méd. - 1961 - 10, 31-41.

THIERS (H.)

L'apyridoxinose expérimentale et les indications de l'adermine (vit. B 6) en thérapeutique.
Lyon médical. 1955 - 25 - 597-598.

TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)

Le risque tératogène.
Presse médicale 1963, 71, N° 3, 145-147.

TUMAY (S.-B.), BILGER (M.) et HATEMI (N.)

Cinq cas d'intoxication par I.N.H.
Pédiatrie 1962 - 15, N° 1 - 5.10.

TURPIN (R.) et VELU (H.)

Streptomycine
Thérapeutique antibiotique, pp. 243-265.

VARPELA (E.), HIETALAHTI (J.), MATTI (J.-T.-A.)

Streptomycin and Dihydrostreptomycin. Medication during pregnancy and their effect on the child's inner ear.
Scand. J. resp. Dis. (1969) 50, 101-109.

VARPELA (E.)

Action sur le foetus des médicaments antituberculeux de premier plan.
Acta Tub. Scandinavia - 1964 - 45, N° 1, 53-69.

VIC-DUPONT et Collaborateurs

Sur un cas d'intoxication aiguë par l'isoniazide. Etat de mal épileptique avec grande acidose métabolique.
Bull. et Mem. de la Soc. Méd. Hôp. PARIS - 1965 - 116 - 6, 613-618.

VIERI-ALAMANI

Streptomycine, barrière placentaire, troubles cochléo-vestibulaires.
J. Français d'O.R.L. - 1960 - 414.

VOOGD (A. de) et MOUNEY (M.)

Intérêt du traitement de la primo-infection tuberculeuse sévère par l'association I.N.H. — Ethionamide.
Société française de tuberc., pp. 411-420.

WAKSMAN

Streptomycine et dihydrostreptomycine.
Thérapie - 1955 - 10, pp. 657-658.

WARKANY (J.)

Etiology of congenital malformation.
Advances in pédiatry, 1947 - 2.

WARKANY (J.)

Congenital malformation in past.
Jour. of chronic Diseases 1959 - 10-2 - 84-96.

WATSON (E.-H.) and STOW (R.-M.)

Streptomycin therapy, Effects on the foetus.
J.A.M.A. - 1948 - 137 - 1599-1600.

WELLES (J.), ANDERSON (R.-C.) and CHEN (K.-K.)

Isoniazid. distribution in body fluid of the dog and the rabbit.
Proc. Soc. Exper. Biol., New-York - 1953 - 84-726.

ZOLENSKI (A.), HEIMRATH (R.) et RZUCIDLO (Z.)

Action de l'hydrazide de l'acide isonicotinique sur le développement foetal chez la lapine gravide.
Zbl. Gynecol. - 1962 - 84, N° 46, 1800-1802.
XVI[e] Conférence Internationale de tuberculose, Torento 10-14 sept. 1961.